FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1910 — N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

M. JEAN CLUNET

Né à Paris, le 26 janvier 1878.

Ancien interne des hôpitaux de Paris,
Préparateur d'anatomie pathologique à la Faculté de médecine,
Membre de l'Association française pour l'étude du cancer,
Membre de la Société de Radiologie médicale de Paris.

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES

SUR LES

TUMEURS MALIGNES

Président : M. PIERRE MARIE, *Professeur*.

PARIS
G. STEINHEIL, ÉDITEUR
2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1910

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen	M. LANDOUZY.
Professeurs	MM.
Anatomie	NICOLAS.
Physiologie	Ch. RICHET.
Physique médicale	GARIEL.
Chimie organique et chimie minérale	GAUTIER.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	R. BLANCHARD.
Pathologie et thérapeutique générales	ACHARD.
Pathologie médicale	DEJERINE. WIDAL.
Pathologie chirurgicale	LANNELONGUE.
Anatomie pathologique	MARIE (Pierre).
Histologie	PRENANT.
Opérations et appareils	HARTMANN.
Pharmacologie et matière médicale	POUCHET.
Thérapeutique	GILBERT.
Hygiène	CHANTEMESSE.
Médecine légale	THOINOT
Histoire de la médecine et de la chirurgie	CHAUFFARD.
Pathologie comparée et expérimentale	ROGER.
Clinique médicale	HAYEM. DIEULAFOY. DEBOVE. LANDOUZY.
Clinique des maladies des enfants	HUTINEL.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GAUCHER.
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale	BALLET (Gilbert).
Clinique des maladies nerveuses	RAYMOND.
Clinique chirurgicale	QUENU. RECLUS. SEGOND. DELBET (Pierre.)
Clinique ophtalmologique	DE LAPERSONNE.
Clinique des voies urinaires	ALBARRAN.
Clinique d'accouchements	PINARD. BAR. RIBEMONT-DESSAIGNES.
Clinique gynécologique	POZZI.
Clinique chirurgicale infantile	KIRMISSON.
Clinique thérapeutique	ROBIN.

Agrégés en exercice :

MM.	MM.	MM.	MM.
AUVRAY.	CUNÉO.	LAUNOIS.	NOBECOURT.
BALTHAZARD.	DEMELIN.	LECENE.	OMBREDANNE.
BEZANÇON.	DESGREZ.	LEGRY.	POTOCKI.
BRANCA.	DUVAL.	LENORMANT.	PROUST.
BRINDEAU.	GOSSET.	LOEPER.	RENON.
BROCA (André).	GOUGET.	MACAIGNE.	RICHAUD.
BRUMPT.	JEANNIN.	MAILLARD.	RIEFFEL,
CARNOT.	JEANSELME.	MARION.	SICARD.
CASTAIGNE.	JOUSSET.	MORESTIN.	ZIMMERN.
CLAUDE.	LABBE (Marcel).	MULON.	
COUVELAIRE.	LANGLOIS.	NICLOUX.	

Secrétaire de la Faculté : M. DESTOUCHES.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

381

A MON MAITRE

M. LE PROFESSEUR PIERRE MARIE

A mes Maîtres dans les Hôpitaux.

Externat.

M. le Professeur Quénu. (Cochin, 1902-1903).

M. le Professeur Agrégé Vaquez. (Saint-Antoine, 1903-1904).

M. le Docteur Babinski. (Pitié, 1904-1905).

Internat.

M. le Professeur Agrégé A. Broca. (Enfants-Malades, 1905-1906).

M. le Professeur agrégé Menetrier. (Tenon, 1906-1907).

M. le Docteur Babinski. (Pitié, 1907-1908).

M le Professeur Pierre Marie. (Bicêtre, 1908-1909).

MM. Barth, Bazy, Pierre Delbet, Pierre Duval, Guillain, Hallé Huguier, Launay, Laubry, Merklen (in memoriam), Mouchet, Robineau, Variot.

A mes Maîtres dans les Laboratoires.

MM. Apolant, Aubertin, Binot (in memoriam), Borrel, Delamarre, Dominici, Ehrlich, Farabeuf, Guillemot, Landel, Lecène, Nageotte, Nicolas, Roux, Rubens-Duval.

AVANT-PROPOS

Le méthode anatomo-clinique a été employée dans l'étude des tumeurs malignes depuis le début de la médecine : nous lui devons la plupart des données aujourd'hui acquises; elle apporte encore chaque jour des connaissances nouvelles.

Mais il semble que cette méthode est à elle seule insuffisante pour résoudre les problèmes qui excitent le plus notre curiosité : pathogénie, immunité, thérapeutique.

De tous temps des travailleurs isolés ont tenté la méthode expérimentale : les uns cherchant à produire des tumeurs par l'emploi d'irritants divers n'aboutissaient qu'à des lésions inflammatoires ; les autres faisaient des tentatives de greffe ou d'inoculation, mais leurs essais n'avaient point de succès parce qu'ils méconnaissaient la spécificité des tissus néoplasiques. La greffe des éléments cellulaires de l'homme sur le chien ou le rat paraît également impossible, qu'il s'agisse d'éléments pathologiques ou d'éléments normaux, de cancer du sein ou de rein normal.

Depuis dix ans, dans tous les pays, un grand nombre de chercheurs se sont consacrés à la question du cancer en se plaçant sur le terrain purement expérimental. Une science nouvelle est née : l'onkologie.

L'onkologie étudie la même tumeur sur un grand nombre d'animaux greffés, comme la bactériologie étudie le même microbe sur un grand nombre de milieux.

Les anatomo-cliniciens purs, faisaient peu de progrès, parce qu'ils s'abstenaient des recherches expérimentales; les expérimentateurs modernes ont eu beaucoup de déboires, parce qu'ils ne tiennent pas suffisamment compte des données anatomo-cliniques.

Beaucoup d'entre eux ont raisonné par analogie : tant que les manifestations de la tuberculose et de la syphilis ont été considérées comme des tumeurs, comme des produits engendrés par l'organisme, comme des manifestations de l'hérédité et de l'état des humeurs : pas de progrès.

Le jour où l'on a cherché le parasite, les progrès ont commencé; et on a vu clair le jour où le parasite a été trouvé.

Le parasite de chacune de ces affections est un, malgré le polymorphisme des manifestations anatomo-cliniques.

Il suffira d'appliquer aux tumeurs malignes la méthode qui a fait ses preuves pour la syphilis et la tuberculose. Lorsqu'on aura trouvé *le parasite du cancer*, tout s'éclairera par sa découverte.

Le programme est tentant, mais rien ne dit qu'il soit réalisable. La pathologie a fait un pas de géant le jour où l'on a démontré le rôle des parasites. Mais la parasitologie n'est peut-être pas toute la pathologie.

L'hypothèse de la nature parasitaire du cancer sera peut-être un jour une vérité, mais jusqu'ici aucun fait démontré ne l'étaye. Celui qui ne travaille que pour vérifier cette hypothèse s'expose à un échec complet.

Rien ne prouve même que ce syndrome anatomique et clinique que nous désignons à l'heure actuelle sous le nom de *cancer* réponde à une unité pathologique véritable, et que l'on ne soit pas contraint un jour de répartir *les tumeurs malignes* en plusieurs groupes morbides de pathogénie diverse.

Le grand mérite d'Ehrlich et de son école est de ne pas poser de principe à priori.

Pour lui l'étude vraiment scientifique des néoplasmes malins est trop jeune, pour qu'on puisse dès maintenant entrevoir la

méthode de recherche qui mènera au but : il faut accumuler les faits expérimentaux et anatomo-cliniques rigoureusement observés. Quand on en aura beaucoup, leur rapprochement montrera peut-être LA MÉTHODE.

Ce sera peut-être une méthode analogue à celle qui a donné des résultats si féconds dans l'étude des maladies infectieuses, ce sera peut-être une méthode entièrement nouvelle.

A l'heure actuelle peut-être parce que la plupart des chercheurs consacrés à cette étude ont visé trop haut, les faits expérimentaux bien observés sont encore peu nombreux. Nous croyons donc intéressant de grouper dans ce premier essai, ceux que nous avons pu réunir depuis quatre ans.

Notre travail comprend deux parties :

— Dans la première, purement expérimentale, après une description sommaire de notre matériel des tumeurs animales spontanées et greffées (Chapitre I), nous rapportons un certain nombre de phénomènes que ce matériel nous a permis d'étudier ;

Variations morphologiques au cours de la greffe (Chapitre II);

Relations entre les interventions chirurgicales et les métastases viscérales dans les tumeurs greffées (Chapitre III);

Lésions hématiques et viscérales dans les tumeurs expérimentales propagées par la greffe (Chapitre IV);

Immunité contre la greffe du tissu néoplasique, liée à l'espèce animale, à la race, à l'individu, à un état physiologique particulier comme la lactation, ou à un état thérapeutique comme une vaccination antérieure (Chapitre V).

— La seconde partie est consacrée à l'étude des modifications des tumeurs malignes sous l'action des rayons X.

Cette étude nous a paru présenter un double intérêt :

Nous avons d'une part avec les rayons X un facteur de variation morphologique électif, qui nous permet d'étudier d'une manière plus précise certains points de la biologie des cellules néoplasiques.

D'autre part, les rayons X bien maniés sont dans l'état actuel de la thérapeutique du cancer un des agents les plus efficaces. Il nous semble même que si la radiothérapie des tumeurs malignes n'a pas fait de plus grands progrès, c'est qu'elle est demeurée jusqu'ici trop exclusivement empirique, et que, partant, tout fait anatomo-clinique ou expérimental minutieusement observé, pouvait servir à l'élaboration future des lois qui la règleront un jour.

Dans le Chapitre VI nous étudions la radiothérapie des épithéliomas malpighiens ;

Dans le Chapitre VII celle des épithéliomas mammaires;

Dans le Chapitre VIII celle des sarcomes;

Dans le Chapitre IX nous rapportons une série d'expériences sur l'action des rayons X sur les divers facteurs de la greffe : greffon et terrain.

Le Chapitre X est consacré à l'étude de *l'action hyperplasique des rayons X*; action encore contestée par nombre de radiologues, mais qui nous paraît avoir un grand intérêt tant au point de vue des méthodes radiothérapiques qu'au point de vue de la pathogénie de certains néoplasmes.

— Les tables qui terminent notre travail permettent de parcourir rapidement les principaux résultats obtenus, tant au cours de l'étude des tumeurs animales qu'au cours des observations humaines.

La table des figures permet de retrouver les aspects morphologiques représentés.

PREMIÈRE PARTIE

EXPÉRIMENTATION

CHAPITRE I

MATÉRIEL EXPÉRIMENTAL

Notre matériel comprend :

1° Dix-sept tumeurs *spontanées* dont la transplantation n'a pas été tentée ou n'a pu être réussie en séries.

Tumeurs	I	**Barbillon** (Cancroïde de la lèvre inférieure).
—	II	**Chatte** (Epithelioma mammaire métatypique).
—	III	**Chienne** (Tumeur mixte de la mamelle).
—	IV	**Chienne** (Tumeur mixte de la mamelle).
—	V	**Souris** (Adénome mammaire).
—	VI	**Souris** (Epithelioma mammaire kystique).
—	VII	**Souris** (Epithelioma mammaire acineux).
—	VIII	**Souris** (Epithelioma mammaire acineux en partie nécrosé. Grandes hémorragies).
—	IX	**Souris** (Epithelioma mammaire métatypique. Nécrose légère. Récidive en période de lactation.)
—	X	**Souris** (Epithelioma mammaire métatypique. Hémorragies. Récidive en période de lactation.)
—	XI	**Souris** (Epithelioma mammaire métatypique. Prolifération pendant la période de lactation.)
—	XII	**Souris** (Epithelioma mammaire métatypique. Trois tumeurs spontanées simultanées.)
—	XIII	**Souris** (Epithelioma mammaire atypique. Carci-

nome. Deux tumeurs spontanées simultanées.)

— **XIV Souris** (Epithelioma mammaire acineux et kystique à cellules claires.)

— **XV Souris** (Adénome sébacé développé sur une greffe épidermique fortuite).

— **XVI et XVII Souris immunisées par une greffe négative antérieure** (Epithelioma mammaire kystique et epithelioma mammaire typique avec grandes hémorragies.)

Nous n'ajoutons pas à cette liste trois souris chez lesquelles nous avons trouvé de volumineuses tumeurs inguinales, axillaires, et abdominales. Car l'examen histologique nous a montré qu'il s'agissait dans les deux premiers cas de lymphadénie avec leucémie lymphatique, dans le dernier de myélomes avec leucémie myéloïde. Nous nous proposons d'étudier prochainement dans un travail particulier, ces trois cas qui ne rentrent pas dans le cadre des néoplasmes proprement dits.

2° Quatre tumeurs de la souris dont nous avons suivi l'évolution de greffe en greffe. Un de ces néoplasmes dérive d'une tumeur spontanée apparue dans notre élevage il y a trois ans :

Tumeurs **M** (épithelioma mammaire typique subissant des variations morphologiques au cours de la greffe, et prenant successivement la structure : épithelioma atypique; tumeur mixte; sarcome fuso-cellulaire.)

Les trois autres tumeurs sont parmi les plus virulents néoplasmes actuellement connus : cette virulence a été progressivement exaltée par une culture méthodique dans le laboratoire de thérapeutique expérimentale de Frankfurt. Le professeur Ehrlich nous en a libéralement fait présent lors de notre stage auprès de lui en octobre 1908.

Tumeur **F** (Epithelioma mammaire métatypique.)

Tumeur **E** (Chondrome dérivé d'un tératome abdominal.)

Tumeurs **A** (Sarcome polymorphe dérivé du stroma d'un epithelioma mammaire atypique. Sarcome Sieben d'Ehrlich.)

1° Tumeurs spontanées.

Tumeur I. — Barbillon.

Cancroïde de la lèvre inférieure.

Nous devons cette tumeur à notre maître P. Lecène, qui l'a trouvée au cours d'une pêche à la ligne dans l'Oise.

Le néoplasme atteint le volume d'une noisette. Il infiltre et envahit les muscles du plancher de la bouche. Il est formé de travées épithéliales pleines, dont les cellules allongées et prismatiques s'orientent concentriquement par place à la manière des globes épidermiques que l'on rencontre habituellement dans les cancroïdes de la peau humaine. Les cellules des globes conservent la colorabilité de leurs noyaux, et ne contiennent pas d'éléidine; mais au centre de certains globes on trouve de petites masses sphériques, homogènes, très chromophiles qui dérivent bien d'une transformation chimique des cellules épithéliales voisines, comme en témoignent les débris de membranes nucléaires que certaines renferment encore; ces petites masses paraissent comparables par leur morphologie et leurs affinités histo-chimiques aux blocs de kératine des épithéliomas cutanés typiques des mammifères.

Le stroma conjonctivo-vasculaire est très abondant; il comprend des éléments fixes fusiformes, des vaisseaux à parois grêles, quelques hématies extravasées et un grand nombre de cellules lympho-conjonctives à noyaux clairs à protoplasma très réduit. Ces images s'expliquent par l'infection secondaire de la tumeur (ulcération végétante du plancher buccal). Les mitoses très nombreuses dans les travées épithéliales, font complètement défaut dans les éléments du stroma.

Tumeur II. — Chatte.

Epithelioma mammaire métatypique.

Cette tumeur ulcérée (grosse noix) évoluait depuis plus d'un an chez une très vieille chatte (19 ans). Elle nous a été donnée par notre collègue Morel qui a toujours connu l'animal. Pas de métastases visibles à l'œil nu à l'autopsie.

Sur les coupes on voit le néoplasme envahir et ulcérer la peau d'une part, d'autre part infiltrer et dissocier les muscles de la paroi abdominale.

La majeure partie du tissu néoplasique est représentée par de grosses travées épithéliales pleines, dont les cellules tout à fait atypiques, présentent quelques formes monstrueuses (noyaux bourgeonnants, mitoses anormales, figures pseudo-parasitaires). Au centre des plus grosses travées les cellules épithéliales subissent la dégénérescence casécuse, et l'on ne trouve plus qu'une substance granuleuse anhiste parsemée de débris nucléaires (pyknose et karyorrhexis). S'il n'existait que ces travées atypiques, l'origine mammaire de la tumeur ne pourrait être affirmée de par l'histologie seule, mais on en trouve d'autres où les cellules ont conservé la disposition acineuse de la glande normale.

Le stroma, assez abondant, est formé de tissu conjonctif adulte, avec cellules rares, fibres de collagène épaisses, vaisseaux normaux. A la surface, au voisinage de l'ulcération, infiltration du stroma par des cellules lympho-conjonctives mobiles, parmi lesquelles dominent les polynucléaires. Dans la profondeur on trouve par place de petits nodules lymphoïdes, dont quelques-uns contiennent de véritables centres clairs, et qui ne présentent nulle part les caractères cytologiques de l'inflammation aiguë. Ces formations sont en tous points comparables à celles décrites chez l'homme par Fage, dans sa remarquable thèse (*Recherches sur le tissu lymphoïde dans les épithéliomas non ulcérés du sein.* Paris, 1909).

Tumeur III. — Chienne.

Tumeur mixte de la mamelle.

Cette tumeur non ulcérée avait atteint le volume d'un gros œuf de poule. Elle siégeait dans la mamelle inguinale gauche, chez une vieille chienne trouvée par notre collègue Charles Richet fils parmi les animaux en expérience dans le laboratoire de physiologie de son père.

Cette tumeur, très dure, paraissait, à la coupe, homogène et grisâtre. Nous en avons prélevé quatre fragments en des points divers pour l'examen histologique. Le reste a été greffé sous la peau de six chiens dont deux femelles en état de lactation. Le résultat de ces greffes demeura complètement négatif.

Au point de vue histologique, nous trouvons au milieu de tissu mammaire normal, ou en hyperplasie adénomateuse, un néoplasme formé de tubes glandulaires ramifiés, à parois épithéliales uni-cellulaires, à lumière étroite, parfois remplie d'une substance homogène anhiste, acidophile, souvent réduite à une fente linéaire.

Le stroma qui sépare les tubes est exclusivement formé de cellules conjonctives fusiformes, dont quelques-unes présentent des images de divisions nucléaires, et qui ne sécrètent ni fibres élastiques ni fibres de collagène.

Ces cellules limitent par place des cavités dans lesquelles circulent du sang, sans qu'il y ait édification de parois vasculaires différenciées. Dans certaines régions de la tumeur les tubes épithéliaux font presque entièrement défaut et l'on ne trouve que les éléments conjonctifs décrits, et qui rappellent le type habituel des sarcomes fuso-cellulaires. Cette tumeur mixte n'envahit ni la peau ni les muscles sous-jacents, elle ne présente pas de métastases appréciable à l'œil nu, elle ne contient ni cartilage, ni tissu myxoïde ou ostéoïde.

Tumeur IV. — Chienne.

Tumeur mixte de la mamelle.

L'animal, chienne de chasse épagneule, agée de 12 ans, a été confiée au laboratoire par ses maîtres dans un but thérapeutique, pendant cinq mois.

A l'entrée, 18 janvier 1909, on constate une tumeur unique non ulcérée de la mamelle inguinale gauche.

Cette tumeur est très dure à la palpation, elle atteint le volume d'une petite orange.

Opération sous anesthésie le 24 janvier : A la coupe macroscopique, la tumeur est polykystique; le liquide des kystes est à haute tension, et de couleur brun chocolat. Entre les kystes, tissu grisâtre finement lobulé contenant par places de petits nodules hyalins.

Une portion de la masse grisâtre interkystique, aseptiquement recueillie est greffée sous la peau de deux chiens, et dans la moelle osseuse de l'extrémité inférieure du fémur de deux autres. Ces quatre greffes demeurent complètement négatives.

L'*examen histologique* du reste de la tumeur donne des résultats très différents suivant les points examinés.

Les grands kystes sont limités par une seule assise de cellules cylindriques hautes, à noyau ovalaire, reposant sur une basale à contours nets qui les sépare d'un stroma conjonctif adulte. En nombre de points la paroi épithéliale prolifère, les assises se multiplient, 4, 8 et davantage, le tissu conjonctivo-vasculaire pousse des prolongements arborescents dans la lumière de la cavité, prolongements qui se recouvrent d'une ou plusieurs assises épithéliales. L'aspect de la tumeur en ces points rappelle l'épithélioma dendritique, structure fréquente dans les tumeurs mammaires humaines à marche torpide.

Le tissu grisâtre finement lobulé qui sépare les kystes est formé de tubes épithéliaux ramifiés, et d'acini à contenu anhiste

homogène acidophile, le stroma de ce tissu qui rappelle l'épithélioma mammaire typique habituel, est pauvre en cellules ; les fibres de collagène, très larges, se disposent en véritables bandes scléreuses qui enserrent les éléments épithéliaux ; nulle part de formes sarcomateuses analogues à celles de la Tumeur III, mais par contre on trouve en nombre de points, au milieu des travées fibreuses, des zones où la substance fondamentale du tissu conjonctif s'étale en nappe et où les éléments cellulaires prennent suivant régions étudiées, les caractères qu'ils affectent dans le tissu muqueux, cartilagineux et osseux.

Le 19 février, *cicatrice* parfaite. Pas de récidive locale, mais on voit en même temps apparaître dans les deux mamelles thoraciques antérieures, dans la mamelle abdominale antérieure gauche, et dans les mamelles abdominale postérieure et inguinale droite, une multitude de petits nodules indurés dont le volume varie entre celui d'un grain de blé et celui d'un pois. Ces nodules indépendants les uns des autres sont au nombre de trois à dix dans chacune des cinq glandes énumérées. La palpation aplus attentive de ces organes n'avait rien fait trouver d'anormal lors de l'examen clinique, ni pendant la narcose chirurgicale.

Le 5 mars, toujours pas de récidive dans la cicatrice, mais les nodules apparus le 19 février ont grossi, quelques-uns atteignent le volume d'un haricot. On prélève chirurgicalement une de ces petites masses de la mamelle abdominale postérieure droite.

Sur les coupes histologiques, pas de formations kystiques ; l'élément épithélial est représenté par de petits groupes acineux à lumière très restreinte, et par des cordons cellulaires atypiques sans aucune ordination glandulaire. L'élément conjonctif est très abondant, il a presque partout la structure du tissu muqueux, en un point on trouve un petit nodule cartilagineux atypique, dans lequel la substance fondamentale est très réduite, et où les cellules sont pressées les unes contre les autres en des capsules disposées sans ordre.

Le 29 avril, les deux cicatrices sont normales et sans récidive.

Pas d'apparition de nodules nouveaux. Les nodules anciens ont grossi. On prélève chirurgicalement le plus volumineux (noix), celui qui occupe la mamelle thoracique antérieure gauche.

La plus grande partie de cette masse néoplasique est finement divisée et injectée dans la région mammaire inguinale de deux jeunes chiennes, et dans la veine fémorale gauche de deux chiens adultes.

L'étude des coupes des fragments conservés pour l'étude histologique montre, suivant les points, toutes les variétés de tissu jusqu'ici rencontrées dans la Tumeur IV : épithélioma dendritique, épithélioma acineux, épithélioma atypique, tissu fibreux, muqueux, ostéoïde, chondroïde.

Des deux *greffes sous-cutanées*, la première demeure complètement négative. La seconde donne naissance à une tumeur apparue le 7 mai, et qui, le 15 juin, atteint le volume d'une noix. L'animal, contracte à cette date une maladie infectieuse fébrile de nature indéterminée. On le sacrifie. Pas de métastases visibles à l'œil nu. La tumeur est greffée sans succès sur trois nouveaux animaux. L'examen histologique d'un fragment, permet de retrouver les divers tissus que contenait le greffon du 29 avril. Cependant le tissu épithélial est ici moins abondant encore, il n'est plus représenté que par quelques acini à contenu anhiste, épars au milieu d'un conjonctif abondant où dominent les formes muqueuses et surtout ostéoïdes.

Les deux *injections intraveineuses* sont suivies au bout de quelques secondes de phénomènes de dyspnée intense: tirage sus et sous-sternal, cyanose de la langue. L'un des animaux succombe à ces accidents au bout de quelques heures. L'autre se rétablit, dès le lendemain, et présente les signes de la santé la plus parfaite au moment où on le sacrifie, le 15 mai, seize jours après l'embolie. A l'autopsie on trouve sans difficultés un infarctus unique en voie de résorption, au niveau du bord postérieur du lobe inférieur du poumon droit. Cet infarctus, du volume d'une noisette, est situé en plein parenchyme, sa périphérie se trouve à plus d'un centimètre de la surface pleurale.

Sur les coupes histologiques en série, on ne retrouve plus trace des éléments néoplasiques injectés. Toutes les cavités aériennes sont remplies de sang en voie d'hémolyse. Les grosses branches de l'artère pulmonaire ont retrouvé en partie leur perméabilité comme en témoignent les hématies intactes que l'on voit à leur intérieur ; mais les parois de ces artères ont subi une transformation intéressante : l'endothélium végète, et pousse des prolongements papillaires dans le caillot adhérent qui le tapisse ; la paroi musculaire est infiltrée de cellules conjonctives jeunes, et de cellules géantes contenant jusqu'à 80 noyaux et davantage. Ces cellules à protoplasme légèrement basophile, à noyaux disposés en amas au centre de l'élément, ne ressemblent en rien aux cellules géantes des inflammations nodulaires spécifiques ; elles sont au contraire tout à fait comparables aux plasmodes que provoque l'injection de corps étrangers aseptiques dans le tissu cellulaire, et à ceux que nous avons vus dans les ganglions sous-maxillaires de certains cancers de la langue chez l'homme. Nous les considérons avec les réactions endothéliales décrites, comme le témoignage morphologique de la destruction par l'organisme des éléments néoplasiques apportés par l'embolie.

Le 3 octobre, les propriétaires de la chienne qui nous a fourni la tumeur IV sont venus reprendre leur animal. A ce moment l'état général semblait fort bon, les trois cicatrices opératoires étaient parfaites et exemptes de récidive locale. Pas de développement de tumeurs nouvelles ; mais dans les mamelles : thoracique antérieure et inguinale droite, abdominale antérieure gauche, les nodules ont fusionné en de petites masses multilobées variant du volume d'une noisette à celui d'une noix.

Nous n'avons pu savoir ce que l'animal est devenu depuis.

Tumeur V. — Souris.

Adénome mammaire.

Cette tumeur du volume d'un grain de blé, mobile sous la peau et sur la paroi abdominale, est apparue, dans notre élevage, chez une femelle blanche de 10 mois qui avait déjà eu deux ou trois portées. Opérée le 15 mars 1909, elle n'a présenté ni récidive ni métastase, l'animal a succombé en janvier 1910 à une maladie indéterminée, une autopsie attentive n'a permis de découvrir nulle part d'éléments néoplasiques.

Sur les coupes histologiques la tumeur nettement encapsulée, refoulant sans les envahir la peau d'une part, les muscles abdominaux de l'autre, présente la structure des glandes mammaires normales en dehors de la lactation, telles qu'on peut les observer chez les vieilles femelles devenues stériles après un grand nombre de grossesses. Mais, tandis que chez les souris de ce genre dont nous avons examiné les mamelles, la glande n'est plus représentée que par quelques canaux excréteurs souvent bien conservés ou même dilatés, entourés de quelques acini isolés ou groupés par deux ou trois dans le tissu conjonctif voisin; dans la tumeur V les acini sont étroitement pressés les uns contre les autres et ordonnés en volumineux lobules distincts, les conduits excréteurs ont une paroi normale et un diamètre plutôt réduit. L'intérêt de cette petite tumeur bénigne nous semble résider dans ce fait qu'elle nous offre chez la souris un type de transition entre le tissu mammaire normal, et le tissu mammaire néoplasique malin, que nous allons étudier dans les observations suivantes. Il est remarquable que dans sa structure elle ne se rapproche pas de la glande mammaire des animaux jeunes, et encore moins de la mamelle à l'état de lactation, mais reproduit au contraire, avec l'hyperplasie en plus, le type sénile de la glande.

Tumeur VI. — Souris.

Epithelioma mammaire kystique.

La souris femelle blanche de 23 gr. nous est apportée au laboratoire le 20 avril 1909. Elle présente dans la région axillaire droite une tumeur mobile sous la peau, adhérente au pectoral, atteignant le volume d'un pois.

A *l'opération*, 26 avril, on réséque avec la tumeur le grand pectoral, et on enlève un ganglion axillaire gros comme un grain de chènevis. Suture en un plan aux agrafes Michel.

Cicatrisation parfaite, agrafes enlevées le 3 mai.

L'animal est revu une fois chaque semaine. Le 15 mai 1910, plus d'un an après l'intervention, il ne présente aucun signe de récidive, santé parfaite.

L'*examen histologique* de la tumeur montre une masse épithéliale polykystique, avec stroma formé de tissu conjonctif adulte, fibreux. La paroi des kystes est, en nombre de points, limitée par une seule assise d'éléments cubiques; ailleurs elle prolifère, les assises se multiplient, et envoient à l'intérieur de la cavité des prolongements ramifiés soutenus par une charpente conjonctive dendritique très grêle.

Le contenu des kystes est homogène ou finement granuleux, il est anhiste et fortement acidophile. Les travées conjonctives qui séparent les masses épithéliales sont épaisses, pauvres en cellules, riches en fibres de collagène, elles sont envahies par place par de petits acini isolés ou disposés en travées linéaires.

A sa périphérie, la tumeur envahit et détruit les fibres musculaires striées du pectoral.

Le ganglion axillaire forme une masse lymphoïde réticulée homogène, dans laquelle on ne trouve plus trace de centres germinatifs, ni de systèmes folliculaires et caverneux, nous n'avons pu y déceler aucun élément néoplasique.

Tumeur VII. — Souris.

Epithelioma mammaire acineux.

La souris, femelle blanche de 20 grammes, ayant servi pendant quatorze mois à la reproduction intensive dans un grand élevage parisien est apportée au laboratoire le 28 septembre 1909.

Elle présente à ce moment deux tumeurs spontanées : une au niveau de la nuque atteignant le volume d'une noix, adhérente à la peau et aux muscles du dos, une au niveau de l'aisselle gauche.

Le 20 septembre on enlève chirurgicalement la tumeur dorsale, en réséquant largement peau et muscles, on ne touche pas à la tumeur axillaire.

Le 27 septembre, cicatrice opératoire parfaite sans récidive. La tumeur axillaire a un peu grossi et un nouveau nodule gros comme un grain de chènevis est apparu dans la région sous-maxillaire gauche.

Le 18 octobre, toujours pas de récidive dans la cicatrice, les deux tumeurs ont grossi et tendent à se rejoindre.

Le 3 décembre, les deux tumeurs ont fusionné, elles forment une masse bilobée ulcérée, plus grosse qu'une noix.

Le 7 décembre, l'animal meurt cachectique. Il ne présente pas de métastases viscérales, visibles à l'œil nu à l'autopsie.

L'étude *histologique* de la tumeur enlevée chirurgicalement le 18 septembre montre un epithelioma glandulaire typique dont les acini ne diffèrent de ceux de la tumeur V que par leur rapprochement, réduisant le stroma à quelques cellules conjonctives fusiformes isolées et à quelques fines fibrilles. Cette fragilité de la charpente conjonctive explique sans doute les quelques hémorragies qui dissocient par places les éléments néoplasiques.

Les kystes sont rares, mais on en aperçoit quelques-uns de volume réduit et sans végétations des parois, au centre

même des masses acineuses. Celles-ci sont limitées par quelques travées conjonctives fibreuses.

La malignité de la tumeur est attestée microscopiquement par l'envahissement destructif des muscles de la nuque.

La tumeur axillaire ulcérée prélevée à l'autopsie, le 7 novembre présente la même structure. Mais nous trouvons en plus une réaction inflammatoire intense au pourtour de l'ulcération, et une dégénérescence caséeuse de tout le centre du néoplasme.

Ici encore les cellules néoplasiques ont envahi et détruit les muscles voisins de la patte et du thorax.

Tumeur VIII. — Souris.

Epithelioma mammaire acineux en partie nécrosé ; grandes hémorragies.

Nous n'avons pu avoir aucun renseignement sur les antécédents de la souris, femelle blanche de 22 grammes, portant au niveau de l'aine droite une tumeur fluctuante, grosse comme une cerise, mobile sous la peau et sur les muscles abdominaux. Malgré l'intégrité de l'épiderme on voyait par transparence la couleur bleu-violacé du néoplasme.

L'animal succombe d'hémorragie sur la table d'opération le 20 juin 1909. Pas d'envahissement des tissus voisins, pas de métastases.

Sur les *coupes histologiques*, on voit que la plus grande masse de la tumeur est formée d'une substance caséeuse remplie de débris de noyaux pycnotiques, et de vastes hémorragies, les unes récentes, les autres anciennes, avec caillots fibrineux à divers stades. Au milieu de ces nappes anhistes on trouve des masses néoplasiques acineuses à stroma très grêle, en tous points comparables à celles de la Tumeur VII. Toute charpente conjonctivo-vasculaire de quelque épaisseur fait défaut sur les préparations examinées.

Tumeur IX. — Souris.

Epithelioma mammaire métatypique. Nécrose légère. Récidive en période de lactation.

La souris, femelle blanche de 19 grammes, est apportée au laboratoire le 2 octobre 1909; elle présente à ce moment une tumeur cervicale gauche du volume d'une cerise, mobile sous la peau et sur les muscles sous-jacents.

Opérée le jour même : on enlève la totalité de la tumeur, puis, avant de refermer la plaie, on insère au centre de l'incision cutanée un petit fragment détaché du néoplasme (1 millimètre cube environ).

Après l'intervention, on met un jeune mâle dans le bocal de l'opérée.

Le 7 octobre, cicatrice parfaite; on enlève les agrafes de suture.

Le 21 octobre, toujours aucune récidive, mais le ventre est très gros, on enlève le mâle.

Le 28 octobre, mise bas de 7 souriceaux. Un d'entre eux meurt dans les trois premiers jours, les 6 autres sont allaités par la mère pendant trois semaines, on les enlève ensuite.

Le 7 novembre, sept jours après le début de la lactation on constate au milieu de la cicatrice jusque-là parfaite une induration du volume d'un grain de chènevis.

Le 11 novembre, cette petite tumeur atteint le volume d'un pois.

Le 18, elle est aussi grosse que l'était la tumeur primitive lors de l'opération (cerise), et en même temps apparaît un petit nodule (grain de mil) au niveau de la mamelle inguinale du même côté.

Le 9 décembre, les deux tumeurs sont ulcérées, la récidive est grosse comme une noix, la tumeur inguinale comme une noisette.

Le 28 décembre, l'animal meurt cachectique. Les deux tumeurs

se sont réunies et forment une masse énorme qui empêchait dans les derniers jours de sa vie l'animal de reposer ses pattes sur le sol.

A l'autopsie, la tumeur pèse à elle seule 24 grammes, le reste de la souris en pèse 17. Pas de métastases viscérales visibles à l'œil nu.

L'*examen histologique* de la tumeur spontanée montre que la plus grande partie du néoplasme est formée de masses épithéliales où les cellules sont groupées en petits acini pressés les uns contre les autres. Dans d'autres masses, la disposition des éléments est tout à fait atypique et rien ne rappelle plus l'ordination glandulaire. Les masses épithéliales sont limitées par des travées conjonctives grêles très fibreuses, pauvres en cellules, et ne renfermant que des vaisseaux adultes. Au centre des plus grosses masses épithéliales, on trouve de petites zones de caséification.

Pas d'envahissement destructif des tissus voisins.

Pas trace d'inflammation.

La tumeur prélevée à l'autopsie présente à sa périphérie la même structure que celle que nous venons de décrire. Tout le centre n'est plus qu'un noyau caséeux. Les muscles de la paroi thoracique, et surtout ceux de la paroi abdominale, sont envahis et par places entièrement détruits.

Tumeur X. — Souris.

Epithelioma mammaire métatypique. Hémorragies. Récidive en période de lactation. Métastases pulmonaires.

La souris, femelle blanche de 21 grammes, est apportée au laboratoire le 22 septembre 1909. Cet animal est employé depuis un an à la reproduction intensive dans un grand élevage parisien. Comme en témoigne l'état de la vulve et du ventre, il y a probablement grossesse de plusieurs jours. En avant de la patte anté-

rieure gauche on constate une petite tumeur adhérente à la peau, libre sur la paroi cervicale, du volume d'un petit pois.

Le 3 octobre, mise bas de cinq petits, dont elle mange deux. La tumeur atteint le volume d'un haricot.

Le 11, la tumeur est grosse comme une noisette, elle adhère aux muscles du cou. Ablation large avec résection musculaire. Malgré une assez forte hémorragie arrêtée au thermo-cautère, l'animal se rétablit. On supprime l'allaitement à partir de l'opération.

Le 16, cicatrices parfaites. Sutures enlevées.

Le 18, récidive en nappe dans la cicatrice.

Le 9 novembre, tumeur ulcérée du volume d'une noisette.

Le 24, mort dans la cachexie. La tumeur ulcérée s'étend depuis l'angle de la mâchoire jusqu'à la région moyenne de l'abdomen.

A l'autopsie, la tumeur pèse à elle seule 19 grammes. Le reste de la souris en pèse 18. Trois petits nodules dans le poumon droit, un dans le poumon gauche (volume variant de celui d'un grain de mil à celui d'un grain de blé).

L'*examen histologique* de la tumeur spontanée montre une structure tout à fait analogue à celle de la tumeur IX : masses épithéliales acineuses, travées pleines, stroma grêle et fibreux; mais en outre, on trouve, par places, de vastes nappes hémorragiques qui dissocient les éléments néoplasiques.

La pièce d'autopsie ainsi que les nodules pulmonaires sont constitués par les mêmes éléments, mais on n'y trouve plus d'hémorragies.

La récidive pariétale très infectée dans la zone superficielle, présente en outre des masses centrales nécrosées. Dans la profondeur elle infiltre et détruit la paroi musculaire striée du thorax et de l'abdomen.

Tumeur XI. — Souris.

Epithelioma mammaire métatypique. Prolifération pendant la période de lactation.

La souris, femelle blanche de 25 grammes, est apportée au laboratoire le 20 septembre 1909. Elle sert depuis dix-huit mois à la reproduction intensive dans un grand élevage parisien. L'examen de la vulve et du ventre montre qu'elle est pleine depuis plusieurs jours. Au niveau de l'aine gauche, entre la patte et la ligne ano-vulvaire, on voit une tumeur grosse comme un haricot, adhérente à la peau, mobile sur les parois.

On ne pratique aucune intervention chirurgicale. L'animal est revu régulièrement tous les trois jours.

Le 28 septembre, mise bas de cinq petits dont un est dévoré le jour même. Les quatre autres sont allaités par la mère jusqu'au 3 novembre, date où on les isole.

Le 4 octobre, la tumeur a grossi (noisette).

Le 11 octobre, elle atteint le volume d'une noix.

Du 11 octobre au 9 novembre, le volume reste stationnaire, puis il décroît lentement. Si bien que le 1er décembre, il est revenu aux dimensions qu'il avait au moment de la mise-bas, le 28 septembre (haricot).

A partir du 3 janvier 1910, la tumeur se remet lentement à grossir.

Le 26, elle atteint le volume d'une noisette, et l'on voit apparaître dans l'aisselle droite un petit nodule gros comme un grain de blé.

Le 31, l'animal meurt d'une cause inconnue, sans que ses deux tumeurs aient sensiblement varié depuis le dernier examen.

A l'autopsie, pas de métastases viscérales visibles à l'œil nu. La tumeur vulvaire infiltre et détruit les muscles abdominaux voisins. Elle est revêtue de téguments intacts. La tumeur axillaire, réniforme, lisse, encapsulée, mobile dans le tissu cellu-

laire, allongée le long des vaisseaux, paraît être un gros ganglion. On en trouve d'ailleurs deux autres plus petits (grain de mil dans l'aine droite, et un autre du même volume dans l'aine gauche).

Sur les *préparations histologiques* on voit que la tumeur axillaire présente la même structure que les tumeurs IX et X (épithelioma métatypique). Mais ici hémorragies et nécroses font complètement défaut.

Pas trace d'infection, ce qu'on pouvait prévoir étant donné l'intégrité de l'épiderme qui la recouvre. On voit sur les coupes l'envahissement destructif des fibres musculaires striées de la paroi abdominale.

Le nodule axillaire est bien un ganglion hyperplasié ; ce ganglion a conservé malgré son énorme volume sa structure normale. Il ne contient pas trace de cellules néoplasiques. Les ganglions inguinaux n'en contiennent pas davantage, mais deux d'entre eux renferment des cellules géantes analogues à celles que nous avons décrites à propos de la tumeur IV.

Le rein contient dans la corticale de petits nodules inflammatoires. Le foie en présente d'analogues, moins nombreux, dans les espaces portes. La rate, très grosse (35 centigrammes), présente une réaction myéloïde prononcée de la pulpe rouge, et une dégénérescence amyloïde périfolliculaire, étendue à presque tous les corpuscules de Malpighi.

Nous n'avons trouvé de cellules néoplasiques sur aucune préparation viscérale.

Tumeur XII. — Souris.

Epithelioma mammaire métatypique. Trois tumeurs spontanées simultanées.

La souris, femelle blanche de 20 grammes, est apportée au laboratoire le 5 octobre 1909. Elle sert depuis un an à la reproduction intensive dans le grand élevage parisien dont provien-

nent les tumeurs VII, X et XI. Elle présente à ce moment trois tumeurs apparues simultanément depuis une quinzaine de jours, nous dit l'éleveur : l'une (haricot) occupe l'aisselle droite ; l'autre (pois), l'aisselle gauche ; la troisième (pois), le flanc gauche.

On ne pratique aucune intervention chirurgicale. L'animal est revu tous les trois jours.

Le 14 octobre, la tumeur axillaire droite (tumeur principale), a grossi, elle a atteint le volume d'une noix, les deux autres sont stationnaires.

Le 3 novembre, elles ont augmenté de volume toutes trois : celle de l'aisselle droite (grosse noix) tend à fusionner avec celle de l'aisselle gauche (noisette) et celle du flanc gauche (noisette).

Le 10 novembre, l'animal succombe ; les tumeurs ne sont pas sensiblement plus grosses que le 3.

A l'autopsie, aucune d'elles n'a ulcéré les téguments, mais la tumeur axillaire droite et celle du flanc gauche adhèrent aux muscles pariétaux qu'elles infiltrent. La tumeur axillaire gauche paraît encapsulée et libre dans le tissu cellulaire. Pas de métastases viscérales visibles à l'œil nu. Le foie et les reins sont pâles. La rate, très grosse, pèse 38 centigrammes.

Sur les coupes histologiques, les trois tumeurs présentent la même structure: épithelioma mammaire métatypique. Le stroma conjonctif adulte est très grêle. Au centre des plus grosses masses épithéliales, dégénérescence caséeuse. Pas d'hémorragies.

Les reins paraissent subnormaux. Le foie présente une dégénérescence graisseuse, marquée avec pyknose nucléaire autour des espaces portes, la zone sushépatique se trouvant au contraire bien conservée. La rate est en réaction myéloïde intense ; pas d'amylase.

Tumeur XIII. — Souris.

Epithelioma mammaire atypique. (Carcinome.)
Deux tumeurs spontanées simultanées.

La souris, femelle blanche de 25 grammes, est apportée au laboratoire le 25 septembre 1909. Elle provient du même élevage que les tumeurs VII, X, XI et XII, et elle sert depuis dix-huit mois à la reproduction intensive.

Elle présente à ce moment deux tumeurs, l'une entre la fente vulvaire et la patte postérieure droite (noisette), l'autre sur la nuque sur la ligne médiane dorsale (pois).

Le 1er octobre, *opération* de la tumeur juxta-vulvaire. Le néoplasme infiltre la paroi vaginale et les muscles abdominaux, largement réséqués. A la fin de l'intervention, hernie intestinale malgré la position déclive, obtenue grâce à la table opératoire d'Apolant.

La hernie réduite, on suture en deux plans. Cicatrisation par première intention.

Le 4 octobre, on enlève les fils cutanés. L'animal est revu deux fois par semaine.

Le 9, pas de récidive dans la cicatrice, la tumeur de la nuque est devenue grosse comme une noisette.

Le 16, *récidive* diffuse dans la cicatrice. La tumeur de la nuque cesse de croître.

Le 30, la récidive atteint le volume d'une noix, elle oblitère la fente vulvaire, et fait saillie dans l'anus. La tumeur de la nuque est stationnaire.

Le 9 novembre, l'animal meurt cachectique. La tumeur de la nuque est toujours stationnaire. La tumeur vulvaire (grosse noix) est ulcérée.

A l'autopsie, on ne trouve pas de métastases viscérales ni de ganglions visibles à l'œil nu, mais la tumeur vulvaire a complètement franchi la paroi, et pousse des végétations en forme de

chou-fleur dans l'intérieur de la cavité abdominale, sans toutefois adhérer à la masse néoplasique. Pas de péritonite.

La tumeur de la nuque adhère à la peau, mais n'adhère pas aux muscles sous-jacents.

Sur les coupes histologiques, la pièce opératoire prélevée le 1er octobre présente la structure de l'épithelioma atypique (Carcinome des auteurs allemands). Plus trace de disposition glandulaire. Malgré le peu d'abondance du stroma et la rareté des vaisseaux, on ne trouve pas de dégénérescence caséeuse dans l'épaisseur des masses néoplasiques.

A l'autopsie, la tumeur de la nuque et la récidive vulvaire ont une structure identique à celle que nous venons de décrire. La tumeur vulvaire présente en outre de nombreuses traces d'infection secondaire.

Les muscles abdominaux ont été complètement détruits à son niveau.

On voit les travées néoplasiques envahir la paroi vaginale et la musculature lisse du rectum.

Tumeur XIV. — Souris.

Epithelioma mammaire acineux et kystique, à cellules claires.

La souris, femelle grise de 22 grammes, malgré la couleur de son pelage, provient de parents l'un et l'autre blancs. Elle est née dans notre élevage personnel en janvier 1907, et a eu de nombreuses portées avec des mâles blancs, les souriceaux étant tantôt blancs, tantôt gris, tantôt jaune isabelle.

Le 1er décembre 1908, nous constatons dans la région inguinale droite une tumeur paraissant libre de toute adhérence, du volume d'un haricot.

Le 8 décembre, *extirpation chirurgicale*, l'animal succombe à l'anesthésie (Ether).

A l'autopsie, pas de ganglions, pas de métastases viscérales visibles à l'œil nu.

La moitié du néoplasme est employé à la greffe : huit souris sont greffées sous la peau, huit dans le péritoine. Toutes sont négatives.

L'*examen histologique* du fragment fixé, montre une particularité intéressante : certaines parties des préparations sont formées d'acini de dimensions très inégales, bordés d'un épithélium cubique, et de grandes cavités ramifiées remplies de sécrétion acidophile. Dans cette région les éléments épithéliaux sont groupés en lobules.

Dans l'intérieur de chaque lobule le stroma conjonctif est réduit au minimum, mais les divers lobules sont séparés par d'épaisses travées fibreuses. En continuité immédiate avec la masse ainsi constituée et tranchant sur elle par la coloration de ses éléments, nous voyons dans les coupes une zone toute différente, formée de grosses cellules claires à protoplasma vacuolaire, en tous points semblables aux cellules des glandes sébacées. Ces gros éléments sont groupés tantôt en lobules pleins et simulent alors parfaitement des glandes sébacées hypertrophiques, tantôt au contraire ils tapissent des cavités régulièrement arrondies et non ramifiées, comme dans les parties de la tumeur où la structure mammaire est évidente.

Dans ces cavités, au lieu de trouver une masse anhiste finement granuleuse, éosinophile, tel le lait sur les coupes de mamelles en lactation, et la sécrétion paralactée dans les épithéliomas glandulaires typiques, nous voyons une accumulation de gros grains chromophobes ou orangeophiles, qui atteignent et dépassent même le volume des énormes vacuoles que présente le protoplasma des cellules pariétales.

Cavités et lobules sont exactement appliqués les uns contre les autres ; vaisseaux et stroma conjonctif semblent faire défaut dans toute cette région.

Les éléments d'aspect sébacé ont une vitalité évidente, dont témoigne l'architecture parfaite du réseau chromatinien nucléaire.

Il semble qu'on puisse exclure l'hypothèse d'une dégénération graisseuse partielle des cellules épithéliomateuses mammaires. Peut-être s'agit-il d'un développement néoplasique à double point de départ sébacé et mammaire sous l'action d'une cause locale unique ? Nous ne pouvons proposer d'explication plausible du phénomène.

Tumeur XV. — Souris.

Adénome sébacé développé sur une greffe épidermique fortuite.

Cette tumeur est bien comme les précédentes une tumeur primitive, mais ce n'est plus une tumeur spontanée. Elle s'est en effet développée à la suite d'une tentative de greffe d'épithelioma mammaire typique provenant de la deuxième génération de la tumeur **M** que nous étudierons bientôt.

Le néoplasme qui atteignait le volume d'un pois un mois après la greffe est entièrement formé de glandes sébacées typiques à leurs divers stades physiologiques. Ces glandes ne diffèrent que par leur taille double ou triple des glandes sébacées normales de l'animal.

Nous ne voyons pas de formations kystiques comme dans la tumeur XIV, non plus qu'aucune figure d'inclusion épidermique. Il est probable que la tumeur s'est développée aux dépens d'un poil ou d'une glande sébacée entraînée sous la peau avec le greffon.

Nous avons cependant à plusieurs reprises tenté de reproduire expérimentalement cette tumeur, en greffant à dessein cette fois des poils isolés ou de très petits fragments d'épiderme. Nous n'avons jamais pu obtenir de néoplasie analogue.

Deux petits fragments de la tumeur XV ont été greffés sur deux souris neuves sans résultat positif.

Tumeur **XVI** et **XVII**.

Souris immunisées par une greffe négative antérieure.

Nous devons considérer particulièrement à la fin de notre énumération les tumeurs XVI et XVII, non parce qu'elles présentent des particularités de structure notable, mais parce qu'elles sont apparues spontanément chez des souris qui avaient subi plusieurs mois auparavant une greffe négative.

Ne connaissant pas de faits de ce genre signalés par les auteurs, nous entrerons dans quelques détails sur la méthode de contrôle employée :

Après le quatrième passage sur souris françaises, nous n'avons jamais eu de résultats négatifs dans la greffe des trois tumeurs **A**, **F** et **E** que nous étudierons plus loin, si nous ne tenons pas compte des animaux morts accidentellement pendant la première quinzaine. Au contraire la tumeur **M** nous donne encore à chaque génération des échecs. Tous les animaux négatifs sont conservés au laboratoire de la Faculté de médecine pendant deux mois, durée au bout de laquelle la plupart des souris positives de la même série ont succombé au progrès de leur tumeur. Pendant cette période les animaux négatifs sont revus comme les positifs au moins une fois par semaine. Si au bout de deux mois on ne trouve aucune trace de néoplasme, les souris sont transportées au laboratoire de Bicêtre, et mises en commun dans de grandes boîtes. Les souriceaux issus de ces animaux sont par contre isolés dès qu'ils ne sont plus à la mamelle. Il ne peut donc ainsi s'établir aucune confusion entre les souris négatives et les souris positives greffées d'une part; entre les souris négatives et leurs descendants d'autre part.

Dans ces conditions nous avons vu deux fois apparaître des néoplasmes spontanés chez des souris greffées antérieurement avec la tumeur **M**. Aussi bien ces néoplasmes spontanés sont-ils de structure différente : la tumeur **M** est un sarcome fuso-

cellulaire ; la tumeur XVI est un epithelioma mammaire kystique avec végétations dendritiques; la tumeur XVII un epithelioma mammaire acineux typique avec grandes hémorragies.

Tumeur XVI.

Epithelioma mammaire kystique.

La souris, vieille femelle blanche 25 grammes isolée à Bicêtre depuis au moins trois mois, présente le 25 mai 1909, une tumeur du volume d'un pois au niveau du flanc gauche.

Le 10 juin, la tumeur est grosse comme une noisette, elle adhère à la peau, mais est mobile sur la paroi abdominale.

Opération. Grosse hémorragie. L'animal meurt 24 heures après l'intervention.

A l'autopsie, pas de métastase viscérale ni de ganglions visibles à l'œil nu. En examinant avec soin la région inguinale droite on retrouve sur l'épiderme une petite cicatrice punctiforme qui témoigne du point d'entrée de la pipette. Aucune modification des tissus sous-cutanés à ce niveau.

Sur les coupes histologiques la tumeur présente les grands kystes à parois végétantes à contenu paralacté, avec stroma fibreux, que nous avons décrits dans les tumeurs VI et XIV, c'est une structure que l'on n'observe guère que dans les tumeurs spontanées.

Tumeur XVII.

Epithelioma mammaire acineux typique avec grandes hémorragies.

La souris, vieille femelle blanche 23 grammes, isolée à Bicêtre, depuis deux mois au moins, présente le 15 avril 1910 une tumeur juxta-vulvaire gauche du volume d'une noisette. Rapporté à la Faculté, l'animal meurt asphyxié pendant le transport.

A l'autopsie on constate que la tumeur multilobée adhérente à la peau, mobile sur la paroi, de couleur violacée, est extrêmement hémorragique. Pas de ganglions ni de métastases viscérales macroscopiques.

La *structure histologique* est comparable à celle de la tumeur X. Au milieu de vastes nappes de sang à des degrés de coagulation divers, on trouve des masses épithéliales formées de petits acini pressés les uns contre les autres, et des travées pleines atypiques. Le stroma conjonctif est très grêle, les vaisseaux même d'assez gros calibre ne sont que des capillaires dilatés. Nous n'avons encore observé ces néoplasmes hémorragiques que dans les cas spontanés.

2° Tumeurs greffées en série (1).

Tumeur M.

Sarcome fuso-cellulaire dérivé du stroma d'un epithelioma mammaire acineux avec formations kystiques.

L'intérêt des variations morphologiques de cette tumeur nous a paru mériter une étude spéciale détaillée. Cette étude fera l'objet du chapitre II.

Tumeur F.

Epithelioma mammaire métatypique.

Histoire clinique de la tumeur F.

F^1. — (Tumeur spontanée). En avril 1908 un éleveur des environs de Berlin envoie au professeur Ehrlich une vieille souris femelle portant au niveau de l'aine une tumeur solide adhérente à la

(1) Dans les tumeurs greffées nous désignons le néoplasme par une lettre grasse. La génération ou série de greffe considérée est indiquée par le chiffre de l'exposant. La tumeur primitive porte l'exposant 1.

peau, mobile sous les plans sous-jacents, atteignant le volume d'une grosse cerise.

L'animal est sacrifié : un fragment de la tumeur est fixé pour l'examen histologique, le reste est greffé à douze souris provenant du même élevage.

F^{2} à **F**^{5}. — Dès le premier passage on est frappé par le pourcentage élevé des greffes positives (plus du tiers). Au quatrième passage (30 souris à chaque passage) il dépasse 90 p. 100.

La tumeur se développe rapidement et donne en un mois des masses néoplasiques qui atteignent le volume et le poids du reste de l'animal.

F^{6}. — Au début d'octobre 1908 le professeur Ehrlich nous fait présent de deux souris greffées depuis quinze jours et présentant des tumeurs atteignant le volume d'une petite noix.

De ces deux animaux l'un (*souris* 1) est sacrifié le 16 octobre ; un fragment est fixé pour l'examen histologique, le reste est greffé à seize souris françaises provenant en partie de notre élevage personnel, en partie de celui de notre fournisseur habituel.

La *souris* 2 n'est pas inquiétée, sa tumeur croît rapidement ; le 4 novembre, elle égale le volume du reste de l'animal, le 17 elle dépasse sensiblement ce volume. Le 19 décembre, la souris est encore très vivace et mange de bon appétit, mais elle est devenue complètement incapable de mouvoir la masse néoplasique dont tête, tronc, pattes et queue ne paraissent plus que d'insignifiants appendices. Cette résistance si remarquable de la souris 2 malgré le développement excessif de sa tumeur s'explique en partie du moins par l'apparition tardive de l'ulcération et son évolution lente et superficielle : malgré la distension extrême qu'elle subit, la peau ne rougit que le 4 novembre, elle commence à s'éroder le 7 novembre et ce n'est guère qu'un mois plus tard qu'on peut parler d'ulcération véritable.

Le 12 janvier 1906, mort dans la cachexie. Pas de métastase viscérale, visible à l'œil nu à l'autopsie.

F^{7}. — Des seize souris greffées le 16 octobre, huit demeurent négatives (*souris* 2, 4, 6, 8, 9, 13, 15 et 16).

Parmi les huit positives :

Les souris 10 *et* 14 sont sacrifiées, le 19 novembre, avec des tumeurs du volume d'une noix recouvertes d'une peau parfaitement saine. Ces tumeurs mêlées fournissent les greffons pour la génération suivante **F**^{8}.

Les *souris* 11 *et* 12 sont employées aux recherches radiothérapiques.

Les *souris* 1, 3, 5 *et* 7 n'ont pas été molestées : leurs tumeurs ont crû progressivement et d'une manière tout à fait parallèle chez les quatre individus, si bien que l'histoire de l'une s'applique aux trois autres.

Huit jours après la greffe, nodosité variant entre le volume d'un grain de blé et celui d'un pois.

Quinze jours plus tard (4 novembre), volume d'une grosse noisette et début de l'ulcération.

10 novembre, volume d'une noix, petite ulcération.

24 novembre, volume d'une grosse noix et ulcération d'un centimètre environ.

8 décembre, volume égal à celui du reste de l'animal, ulcération plus profonde.

La souris 3 meurt le 24 décembre ; *la souris* 5 le 26 ; *la souris* 7 le 30 ; *la souris* 1, le 11 janvier. A l'autopsie, tumeurs énormes dépassant en volume et en poids le reste de l'animal. Pas de ganglions ni de métastases viscérales visibles à l'œil nu.

F^{8}. — Sur les vingt souris greffées le 10 novembre avec le mélange provenant de **F**^{7} *souris* 10 *et* 13, il n'y a que quatre négatives, ce sont les *souris* 3, 5, 8 et 14. Nous pouvons répartir les seize autres en trois groupes :

a) Souris opérées pour greffe ultérieure.

b) Souris ayant des tumeurs à développement rapide ;

c) Souris ayant des tumeurs à développement plus lent.

a. *Souris opérées pour greffe ultérieure.* — *La souris* 16 pré-

sente le 23 novembre, deux petits nodules (2 grains de blé) au niveau du pectoral droit : le 1er décembre on opère cette tumeur, grosse comme une petite noisette.

A la dissection, la tumeur infiltre la peau, mais ne semble pas adhérer aux muscles de la paroi abdominale. On laisse les muscles intacts, on extirpe largement la tumeur et les téguments voisins. Suture en un plan aux agrafes Michel.

Un fragment est prélevé pour l'examen histologique, le reste est mêlé à la tumeur de la souris 20 pour préparer les greffons.

Le 5 décembre, on enlève les agrafes. Cicatrisation parfaite. Le 9, on constate un petit point induré au centre de la cicatrice.

Le 15, récidive sur toute la longueur de la cicatrice (3 millimètres de diamètre).

Le 19, la tumeur atteint le volume d'une noix, elle est aussi grosse que celle des souris de la même génération qui n'ont pas été opérées, elle est ulcérée au centre.

Le 28, l'animal est sacrifié mourant. La tumeur ulcérée volumineuse dépasse en volume et en poids le reste de la souris. A l'autopsie, les parois thoracique et abdominale sont entièrement envahies. La tumeur fait saillie à l'intérieur de l'abdomen soulevant le péritoine intact. Pas de ganglions visibles à l'œil nu. Deux nodules métastatiques dans le foie, trois dans le poumon droit, deux dans le poumon gauche. Ces nodules ont en moyenne la dimension d'un grain de blé.

La *souris* 20 est opérée le même jour et dans les mêmes conditions que la précédente, mais la tumeur, bien que d'aspect extérieur semblable, avait envahi les muscles de la paroi abdominale, qui doivent être partiellement réséqués. Le lendemain de l'intervention, il se produit une éventration, et l'animal meurt avec une anse d'intestin grêle étranglée entre les lèvres de la plaie pariétale.

b) *Tumeurs à développement rapide.* — Les *souris* 1, 2, 4, 7, 9, 15 *et* 19 présentent des tumeurs à développement rapide et sensiblement parallèle.

Huit jours après la greffe, le 25 novembre, ces tumeurs ont le volume d'une petite noisette.

Le 8 décembre, elles atteignent le volume d'une cerise.

Le 15, chez quelques-unes la peau s'amincit, devient glabre et transparente, signes précurseurs de l'ulcération.

Le 19, les tumeurs sont grosses comme des noix, les tumeurs des souris 1, 7, 9, 15 sont recouvertes de peau normale, les tumeurs des souris 2, 16 et 19 sont ulcérées.

Le 3 janvier, toutes ces tumeurs sont ulcérées, les animaux succombent cachectiques entre le 16 et le 30, avec des masses néoplasiques plus lourdes que le reste du corps. A l'autopsie ni ganglions, ni métastases visibles à l'œil nu.

c) *Tumeurs à développement lent.* — Les *souris* 6, 10, 11, 12, 13, 17, 18 ont des tumeurs à marche beaucoup moins rapide :

Le 23 novembre, les tumeurs atteignent à peine le volume d'un grain de mil, le 1er décembre celui d'un pois, le 8 celui d'une petite noisette. Le 15, les tumeurs ne sont guère plus grosses, mais chez les souris 10 et 11 elles commencent à s'ulcérer. Le 19 décembre aucune de ces tumeurs n'atteint encore le volume d'une cerise. Les animaux meurent cachectiques entre le 12 février et le 15 mars. Les tumeurs présentent à l'autopsie le même volume que chez les souris précédentes. Toujours pas de ganglions ni de métastases.

F 9. Des vingt souris greffées le 1er décembre, une meurt accidentellement, quatre jours plus tard et ne peut par conséquent entrer en ligne de compte, c'est la souris 16.

Les 19 autres sont positives. Treize d'entre elles, les *souris* 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 15 ont des tumeurs à marche très rapide : grosses comme une petite noisette, huit jours après l'inoculation, elles dépassent, dix-neuf jours plus tard, le volume d'une noix, bien qu'aucune d'elles ne soit encore ulcérée.

Les six dernières souris : 8, 14, 17, 18, 19 et 20 ont des tumeurs à prolifération moindre mais encore très intense, puisque huit

jours après la greffe, les tumeurs dépassent le volume d'un pois, et que, dix-neuf jours plus tard, elles atteignent celui d'une grosse noisette.

Tous les animaux chez lesquels on laisse évoluer les tumeurs meurent entre le 23 janvier et le 25 février, par conséquent avant ceux de la génération précédente.

F^{10} à F^{12}. — Nous ne donnons pas de détails sur les 32 dernières générations parce qu'à partir de la dixième l'adaptation du néoplasme à la greffe sur souris françaises paraît achevée, la virulence sous ses différents modes paraît fixée :

Si nous défalquons les animaux morts accidentellement dans les huit premiers jours qui suivent la greffe, le pourcentage atteint 100 p. 100.

Les tumeurs atteignent le volume d'une noisette au bout de 12 à 16 jours, celui d'une noix au bout de trois semaines environ; presque toutes commencent à s'ulcérer à ce moment; chez les animaux qui survivent, au bout de six semaines la masse néoplasique atteint le volume et le poids du reste de l'animal, elle les surpasse souvent de beaucoup chez ceux qui survivent deux mois et davantage.

Pour n'opérer qu'avec un matériel aseptique, il faut pratiquer les repiquages tous les 15 à 18 jours.

La mort due aux seuls progrès de la tumeur survient parfois au bout de trois semaines, le plus souvent entre cinq semaines et deux mois, rarement plus tard.

Nous n'avons jamais observé de régressions spontanées, sauf chez des souris en période de lactation ou sur des souris grises sauvages (cf. Chapitre V).

A l'autopsie des animaux morts des progrès de leur tumeur, et qui n'ont point subi d'interventions chirurgicales nous n'avons trouvé que deux fois sur 230 examens des métastases viscérales visibles à l'œil nu. Mais nous renvoyons sur ce sujet au Chapitre III où il est traité particulièrement.

Par contre la peau et les muscles sous-jacents sont infiltrés et

particllement détruits dans tous les cas de tumeurs ayant dépassé vingt jours. Le péritoine est souvent soulevé par la prolifération du néoplasme vers la cavité abdominale. Il n'est franchi par les végétations malignes que dans quelques cas de longue évolution, environ 4 %.

Structure de la tumeur F.

F^1. — La tumeur spontanée envoyée par l'éleveur berlinois au professeur Ehrlich présentait d'emblée la structure de l'épithelioma mammaire métatypique : travées épithéliomateuses pleines au milieu d'un stroma conjonctif adulte normal ; la structure acineuse rappelant l'architecture de la glande ne se rencontrait qu'en des points disséminés.

F^2 à **F^6**. — Dès la seconde génération, la tumeur présente une atypie plus marquée : travées épithéliales massives ramifiées sans ordre, au milieu d'un tissu conjonctif assez abondant mais pauvre en cellules, riche en fibres conjonctives.

Dans les travées épithéliales les cellules se disposent plus ou moins irrégulièrement autour d'axes conjonctivo-vasculaires très grêles. La tumeur est pauvre en vaisseaux. Pas d'hémorragies. Par contre il y a une tendance marquée à la nécrose, et les masses épithéliales renferment pour la plupart en leur centre des amas caséeux entourés de zones de pycnose, et de chromatolyse nucléaire à tous les stades. Rares îlots d'éléments groupés en acini.

Cette structure reste identique au cours des six premières générations sur souris allemandes.

F^7 à **F^{42}**. — Nous n'avons pas trouvé de variations morphologiques dans nos passages successifs sur souris françaises, même lors des premières générations où la virulence était un peu atténuée.

La tumeur à l'heure actuelle est encore un epithelioma mam-

maire métatypique où domine l'aspect carcinomateux. Cependant sur certaines préparations, et particulièrement dans les coupes de métastases viscérales, la structure acineuse reparaît par places avec une grande netteté. Le stroma est peu abondant, formé de tissu conjonctif adulte. Nous n'avons encore jamais trouvé de préparations où la prolifération des éléments conjonctivo-vasculaires puisse faire penser à une évolution sarcomateuse de ce stroma.

Tumeur E.

Chondrome dérivé d'un tératome abdominal.

Histoire clinique de la tumeur E.

Le professeur Ehrlich dans un mémoire publié dans les *Arbeiten aus dem königlichen Institut fur experimentelle Therapie zu Frankfurt A. M.*, Heft 1, p. 65, raconte l'histoire des premières générations de cette tumeur ; nous la résumerons rapidement.

E[1] (*tumeur spontanée*). — En juillet 1905 le laboratoire de Francfort reçoit une souris femelle dont le ventre est gros. La palpation à travers la paroi abdominale permet de sentir une tumeur du volume d'une cerise environ. On rencontre assez souvent chez les souris vivantes de pareilles tumeurs, mais l'autopsie montre le plus souvent qu'il s'agit de foyers de suppuration développés autour des organes génitaux ou d'entozoaires. Il s'agit cette fois au contraire d'un néoplasme véritable : la tumeur n'adhère ni aux viscères, ni à la paroi abdominale, elle n'est fixée qu'en un point au grand épiploon. De forme presque sphérique elle ne présente aucune végétation ; sa consistance est assez molle, sa couleur gris blanchâtre translucide, avec quelques zones hémorragiques assez étendues.

La plus grande partie de la tumeur est employée pour la greffe :

seize souris reçoivent un fragment sous la peau, seize autres en reçoivent un dans le péritoine.

Le reste de la tumeur est fixé pour l'examen histologique.

E^2. — Des seize souris greffées sous la peau, une meurt accidentellement quelques jours après l'inoculation, deux sont négatives, treize positives.

Contrairement à ce que l'on pouvait supposer à priori, puisque le néoplasme primitif s'était développé dans le péritoine, aucune des greffes intrapéritonéales n'a donné naissance à une tumeur. Les greffons ne sont point résorbés, ils persistent sous forme de grains libres à peine plus volumineux que le jour où ils ont été renfermés dans la séreuse. Leur aspect macroscopique rappelle celui des grains riziformes que l'on rencontre dans certaines synovites tuberculeuses.

E^3 à E^5. — Aux troisième, quatrième, cinquième passages, on multiplie les séries à chaque génération, afin de rechercher des modifications histologiques possibles.

A la cinquième génération, on recommence, sur vingt souris, la tentative d'inoculation intrapéritonéale : la masse incluse dans la séreuse ne donne que des grains riziformes comme à la deuxième génération, mais on observe cette fois onze tumeurs développées au point d'entrée de la pipette. L'une d'elles prolifère à travers la paroi dans la séreuse pariétale et donne lieu à une ascite hémorragique avec plusieurs centaines de grains riziformes dans le liquide, et des métastases viscérales à prédominance hépatique.

E^6 à E^{18}. — A partir de la cinquième génération, le pourcentage oscille entre 90 et 100 p. 100 ; la prolifération reste très lente, mais arrive à produire des masses néoplasiques énormes. Le type de la tumeur semble fixé tant au point de vue clinique qu'au point de vue anatomique, ce qui permet une description d'ensemble : quatre à cinq semaines après la greffe, on voit se développer une petite masse néoplasique aplatie en forme de disque ;

cette masse est résistante, très élastique, et diffère par cette consistance plus ferme, comme par sa coloration bleuâtre, d'un épithelioma ou d'un sarcome au début. Elle demeure longtemps extrêmement mobile sous la peau et sur la paroi abdominale. Souvent le point de départ de la tumeur est multiple : il se développe deux ou trois petits disques qui, au bout de six semaines, commencent à confluer pour donner naissance à une tumeur lobulée. Souvent cette tumeur est très hémorragique dès le début, et apparaît presque noire à travers la peau, bien que celle-ci ne soit envahie que beaucoup plus tard. Au bout de deux mois les tumeurs commencent à atteindre un volume considérable. Les animaux succombent en général dans le troisième mois qui suit la greffe, avec des tumeurs ulcérées qui atteignent ou dépassent le volume du reste de l'animal.

A l'autopsie, le centre de la tumeur est occupé par une zone nécrosée dilacérée par les hémorragies. Mais cette nécrose est toute différente de celle que nous avons observée dans le sarcome et l'épithelioma : il s'agit de ramollissement rouge, et non de caséification.

E[19]. — Le professeur Ehrlich nous fait présent au début d'octobre 1908 de deux souris greffées depuis le 7 septembre, et appartenant à la dix-neuvième génération.

La *souris* 1 présente le 15 octobre une tumeur du volume d'une cerise et relativement hémorragique. Le 30 octobre cette tumeur, encore libre de toute adhérence, est grosse comme une noix. On sacrifie l'animal. Une partie de la tumeur est fixée pour l'examen histologique, le reste sert à greffer vingt souris de notre élevage.

L'autopsie ne montre aucune métastase.

La tumeur est peu hémorragique et peu dégénérée étant donné son volume.

La *souris* 2 n'est pas inquiétée : Le 30 octobre sa tumeur a le même volume et le même aspect que celle de la souris sacrifiée. Le 12 novembre, elle est aussi grosse que le reste de l'animal et commence à s'ulcérer. Le 24 novembre, l'animal meurt ; sa

tumeur est plus grosse encore, elle présente des ulcérations profondes et étendues. A la coupe, hémorragies et nécroses considérables, mais pas de caséification. Pas de métastases macroscopiques.

E^{30}. — Les vingt souris greffées le 15 octobre sont positives, mais chez la plupart d'entre elles le néoplasme prolifère avec une lenteur extrême ; beaucoup de tumeurs mettent plus d'un mois, quelques-unes près de deux mois avant d'être appréciables cliniquement ; les tumeurs ont d'ailleurs une évolution fort différente suivant l'animal considéré.

Nous rapporterons en détail les résultats du premier passage de la tumeur **E**, sur souris françaises :

La *souris* 17 est remarquable parce qu'elle présente avec netteté le phénomène de la *régression*. La tumeur ne commence à apparaître (grain de blé au point greffé que le 12 novembre 1908. Le 27 novembre, elle est grosse comme une noisette. Le 4 décembre elle a diminué et ne dépasse pas le volume d'un pois. Le 19, tout a disparu. Il n'y a eu ni grossesse intercurrente, ni aucune condition physiologique ou pathologique particulière que nous ayons pu élucider. Le phénomène a duré en tout vingt-trois jours. On sacrifie l'animal le 7 juin 1909. Pas trace de néoplasme à l'autopsie.

Les *souris* 11 *et* 12 ont eu des tumeurs à développement relativement rapide, puisque quinze jours après leur inoculation ces tumeurs présentent le volume d'une noisette. Elles sont l'une et l'autre soumises aux rayons X (le 14 novembre) et reçoivent chacune 30 H. sur leur tumeur.

Souris 12. — La tumeur involue rapidement et le 27 novembre elle n'a plus que le volume d'un pois, le 4 décembre celui d'un grain de blé. La souris meurt à ce moment en même temps qu'apparaissent les premiers signes de la radiodermite. La mort provient vraisemblablement de l'irradiation (protection insuffisante des viscères). A l'autopsie pas de métastase, la tumeur est plus petite encore que la palpation le faisait supposer, elle est ferme.

homogène, mais ne présente pas l'aspect translucide des chondromes au début. Pas d'hémorragies.

Souris 11. — L'autopsie de la souris 12 n'avait pu être pratiquée que quelques heures après la mort. Pour obtenir une pièce parfaitement fixée, et pouvoir aussi éliminer le facteur putréfaction, on opère aseptiquement, le 9 décembre, la souris 11 en parfaite santé. Trois jours plus tard on enlève les agrafes. La souris est bien portante et sans récidive le 2 janvier.

Le 11, nodule (grain de blé) dans l'aine droite, au point d'entrée de la pipette. Le 22, la tumeur est grosse comme une noisette. Le 5 février, elle commence à s'ulcérer (noix). Le 19 elle dépasse le volume du reste de l'animal. Mort dans la cachexie le 25 février. A l'autopsie, la tumeur pèse 31 grammes alors que le reste de la souris n'en pèse que 17. Pas de métastases.

Les *souris* 1, 2, 7 *et* 18 ont comme les souris 11 et 12 un début de développement rapide et leurs tumeurs atteignent au bout de quinze jours le volume d'une noisette.

La tumeur de la *souris* 2, très hémorragique, s'ulcère dès le 4 décembre. Le 11 elle atteint le volume d'une petite noix ; le 15 l'animal meurt. A l'autopsie vastes zones de dégénérescence et nappes hémorragiques. Il est bon de remarquer que la souris 2 était un animal jeune (quatre mois) qui n'avait pas encore atteint son complet développement.

La *souris* 7 est employée comme témoin de la souris 11, les deux tumeurs ayant un début d'évolution identique : on les opère le même jour, 9 décembre. La tumeur 7 n'a pas été soumise à l'irradiation. Trois jours plus tard on enlève les agrafes, cicatrice parfaite. Mais tandis que la tumeur irradiée ne récidive que le 11 janvier, la tumeur non traitée repullule aussitôt dans la cicatrice ; dès le 15 décembre, six jours après l'opération, elle a le volume d'un grain de blé, au bout de neuf jours celui d'un pois ; le 2 janvier, elle est grosse comme une petite noisette. Puis elle décroît progressivement, et se trouve entièrement résorbée le 29. L'animal surveillé régulièrement une fois par semaine ne présente aucune nouvelle poussée néoplasique. Il est sacrifié en

pleine santé apparente deux ans après la greffe, le 17 octobre 1910. On ne trouve à l'autopsie aucun vestige de néoplasme.

Les tumeurs des *souris* 1 *et* 18 après un début d'évolution relativement rapide (petite noisette en 15 jours) ne progressent plus qu'avec une lenteur extrême : le 5 décembre elles ont le volume d'une noisette ordinaire, et ne présentent encore aucune tendance à l'envahissement des téguments et à l'ulcération. Elles sont l'une et l'autre peu hémorragiques.

La tumeur de la *souris* 1 commence à régresser à partir du 18 décembre ; le 18 février, il n'en reste plus trace, l'animal meurt le 11 juin sans qu'on puisse retrouver aucun élément néoplasique à l'autopsie

La *souris* 18 est opérée le 23 décembre pour fournir le greffon de $\mathbf{E}^{21}$. Guérison complète.

L'animal est sacrifié le 7 mai, sans qu'on trouve aucune trace de récidive ni aucune métastase à l'autopsie.

Les autres animaux ont un début de développement néoplasique retardé, ils peuvent être répartis en deux groupes : Tumeurs à développement progressif : *souris* 3, 4, 5, 6, 8, 10, 13, 15, 19, 20, et cela malgré des maternités intercurrentes (*souris* 8 *et* 10) ou une intervention chirurgicale (*souris* 4 *et* 10).

Tumeurs régressant après élimination spontanée du néoplasme (souris 9, 14 et 16).

La *souris* 3 présente une tumeur grosse comme une noix le 22 janvier 1909, ulcérée le 5 mars. Mort spontanée le 7 avril.

La *souris* 4 est opérée pour greffe le 23 décembre 1908. Récidive dans la cicatrice sous forme de nodule gros comme un grain de blé le 24 avril 1909. La récidive est grosse comme une noix le 10 août, comme le reste de l'animal le 15 décembre. Mort sans métastases le 24 janvier 1910.

La *souris* 5 a une tumeur du volume d'une noisette le 19 décembre 1908, grosse comme une noix le 5 mars 1909, ulcérée le 13 mars. Mort le 20 juillet.

La *souris* 6 a une tumeur grosse comme une noisette le 23 décembre 1908, comme une noix le 5 mars 1909, ulcérée le 17 avril,

Mort le 9 juin; à l'autopsie, la tumeur pèse 30 grammes, le reste de l'animal 18.

La *souris* 8 met bas deux portées pendant l'évolution de sa tumeur; la première de 5 petits le 29 janvier 1909, la seconde de 4 le 10 avril 1910. Tous ces souriceaux sont élevés à la mamelle pendant quatre semaines. La tumeur n'en continue pas moins à progresser régulièrement: le 6 février elle est grosse comme une noix, le 26 mars elle s'ulcère. La mort ne survient que le 27 mai. Tumeur plus grosse que le reste de l'animal à l'autopsie.

La *souris* 10 a deux portées et une intervention chirurgicale pendant l'évolution de sa tumeur: le 19 décembre 1908, tumeur grosse comme un haricot; le 24 mise-bas de 5 souriceaux; le 28, extirpation chirurgicale du néoplasme, on retire les petits; le 22 janvier 1909 mise-bas de 4 souriceaux; cicatrice opératoire parfaite; le 5 février, récidive dans la cicatrice; le 19 mars, la tumeur atteint le volume du reste de la souris. Mort le 28 mai avec une énorme tumeur ulcérée.

La *souris* 13 a une tumeur régulièrement progressive: noisette le 23 décembre 1908, noix le 16 janvier 1909, ulcérée le 5 mars. Mort le 17 mars, tumeur aussi grosse que le reste de l'animal.

La *souris* 15 a une tumeur d'évolution analogue mais plus lente: noisette le 10 janvier 1909; noix le 14 mai; ulcérée le 15 juillet. Mort avec une tumeur énorme, le 2 août.

La *souris* 19 présente une tumeur grosse comme une noisette le 5 février 1909; ulcérée le 19; noix le 26 mars; atteignant le volume du reste de l'animal le 24 avril; dépassant ce volume à l'autopsie le 7 mai.

La *souris* 20 a une tumeur grosse comme une noisette le 12 février 1909; comme une noix le 5 mars; ulcérée le 24 mars; aussi grosse que le reste de l'animal à l'autopsie le 10 mai.

Les trois dernières souris présentent comme la souris 7 déjà étudiée un phénomène que nous n'avons jusqu'ici observé que dans la tumeur **E** : *Élimination de la masse néoplasique au dehors après ulcération spontanée.*

La *souris* 9 a une tumeur grosse comme une noisette le

23 décembre 1908, comme une noix le 22 janvier. La tumeur s'ulcère et commence à s'éliminer par nécrose aseptique, sans phénomènes de suppuration à partir du 22 février. Le 19 mars, cicatrisation parfaite, pas trace de tumeur à la palpation. Récidive le 17 avril, qui s'accroît rapidement. Mort le 7 mai avec une tumeur ulcérée plus grosse qu'une noix.

Souris 16 : Tumeur grosse comme une noisette le 29 janvier 1909, comme une noix le 12 février ; ulcération le 26 février ; début d'élimination de la tumeur le 5 mars ; le 26 mars, la tumeur a entièrement disparu, il ne persiste plus qu'une petite ulcération plane de deux millimètres de diamètre ; le 27 avril récidive *in situ* (noisette) ; le 1er mai, grosse noix ulcérée ; le 10 mai autopsie, tumeur ulcérée énorme.

Souris 14 : Tumeur grosse comme une noisette le 19 décembre 1908 ; opérée le 23 décembre ; récidive dans la cicatrice (grain de blé) le 28 mai 1909 ; la récidive est grosse comme une noisette le 27 août, comme une noix le 30 octobre ; à partir de ce moment elle s'ulcère et commence à s'éliminer au dehors ; le 26 janvier 1910, elle est grosse comme un pois, le 4 février on ne trouve plus aucune trace de néoplasme.

Le 25 février, on pratique une seconde greffe, dans la région dorsale cette fois, avec un greffon provenant de $\mathbf{E}^{33}$. Cette greffe demeure négative. Le 15 mai 1910, l'animal est encore parfaitement bien portant, aucun vestige de tumeur, pas plus dans la région dorsale que dans la région ventrale.

$\mathbf{E}^{21}$ à $\mathbf{E}^{36}$. — Dès le second passage sur souris françaises la tumeur **E** se montre beaucoup plus virulente, nous n'observons plus dans cette série, non plus que dans les suivantes, de régression ; et dans ces seize générations nous n'avons que deux cas de guérison après élimination spontanée de la tumeur. ($\mathbf{E}^{28}$, *souris* 1 et $\mathbf{E}^{30}$ *souris* 6). Si nous éliminons les animaux morts accidentellement pendant les 15 premiers jours, le pourcentage des cas positifs est rigoureusement de 100 o/o.

Dans les six dernières générations, la malignité semble croître,

nous ne conservons guère les animaux plus de trois à quatre mois après la greffe ; mais l'évolution des tumeurs reste toujours plus lente que dans nos trois autres néoplasmes greffés : Il faut compter 15 jours pour obtenir un nodule gros comme un petit haricot ; les tumeurs sont aptes à fournir de bons greffons au bout de trois à quatre semaines. Nous n'avons pas encore constaté de métastases viscérales pas plus chez les souris opérées que chez les autres.

A l'autopsie nous avons vu l'envahissement de la paroi par les éléments néoplasiques, et la végétation de la tumeur à l'intérieur de la cavité abdominale, mais ce phénomène est loin d'être la règle. Par contre, c'est dans la tumeur **E** que nous avons observé les plus volumineuses masses néoplasiques chez la souris. L'un de nos animaux pesait à l'autopsie 65 grammes ; la tumeur à elle seule comptait pour 42 grammes dans ce poids.

Structure de la tumeur E.

E[1]. — Le fragment de la tumeur spontanée, conservé pour l'examen histologique est formé d'une substance fondamentale par places complètement anhiste, par places légèrement fibrillaire, et prenant mal tous les colorants. Dans cette substance, on voit des cellules isolées ou groupées à l'intérieur d'une même capsule. Ces capsules à peine visibles en certains points sont extrêmement épaisses en d'autres. Bien que de volume sensiblement égal, elles contiennent un nombre très variable de cellules.

Les cellules elles-mêmes n'ont de noyaux bien colorables qu'en des zones très limitées et qui répondent à la périphérie de la tumeur. Tout le centre est formé de masses compactes plus ou moins nécrosées.

La tumeur est extrêmement vasculaire : elle est riche en capillaires embryonnaires, dilatés, et présente de nombreuses hémorragies interstitielles.

Malgré l'absence des réactions tinctoriales habituelles du cartilage, on porte le diagnostic de chondrome malin, diagnos-

tic que l'évolution histologique de la tumeur au cours des générations ultérieures ne fait que confirmer.

Le grand nombre de vaisseaux intimement unis au tissu cartilagineux qui à l'état normal en est dépourvu, le développement de cartilage en un point de l'organisme où ce tissu n'existe pas normalement, mais où par contre les productions tératologiques sont fréquentes (voisinage des organes génitaux), permet de penser qu'il s'agit d'un néoplasme à tissus multiples, d'un embryome dont un seul élément a proliféré avec malignité. Le fait s'observe parfois chez l'homme dans les tumeurs de l'ovaire et surtout dans celles du testicule.

Nous avons pu, grâce à l'obligeance du docteur Baudouin, de Tours, étudier un cas analogue chez un jeune homme de 25 ans. Ce malade succomba à la généralisation d'un tératome testiculaire complexe : les métastases qui lardaient tous les viscères ne contenaient plus qu'une seule variété de tissus.

E^2 à E^{19}. — Dès le premier passage, la tumeur acquiert des caractères morphologiques remarquables par leur fixité :

Dans les tumeurs récentes, et à la périphérie des vieilles tumeurs, la structure du chondrome est toujours facilement reconnaissable, et beaucoup plus typique que dans la tumeur spontanée.

Si l'on étudie les diverses étapes que suit un greffon au cours de son développement, on voit au début les capsules pressées les unes contre les autres, si bien que leur double contour n'est pas toujours partout reconnaissable. Elles renferment des cellules vivaces à noyaux fortement colorés. Puis la substance fondamentale anhiste se dépose entre les capsules et les isole, leurs parois deviennent distinctes.

Dans un dernier stade les cellules se nécrosent, leurs noyaux ne prennent plus les colorants, la substance fondamentale devient granuleuse et métachromatique, les capsules n'apparaissent plus que sous forme de lacunes arrondies ou ovalaires, découpées dans cette substance.

Comme le montre déjà l'étude macroscopique, la vascularisation de la tumeur **E** est un des caractères les plus remarquables de sa structure.

On trouve bien dans les jeunes tumeurs des régions étendues dépourvues de vaisseaux et où la nutrition des éléments semble assurée comme dans le cartilage normal par la circulation des liquides plasmatiques dans un système de canalicules intercellulaires. Mais entre ces îlots purement cartilagineux, on trouve dans un stroma conjonctif très peu développé d'énormes capillaires à parois embryonnaires et même de véritables systèmes caverneux, à parois réduites à leur endothélium. On comprend que des vaisseaux aussi fragiles se rompent aisément, et qu'avec la dégénérescence apparaissent aussitôt des hémorragies interstitielles souvent étendues.

Ces néoformations vasculaires si abondantes surprennent au premier abord dans un chondrome, le tissu cartilagineux normal étant complètement dépourvu de vaisseaux. La chose est plus compréhensible, si l'on admet qu'il s'agit non pas d'un chondrome développé aux dépens du cartilage normal du squelette, mais bien d'un tératome simplifié. On sait la richesse vasculaire extrême de ces tumeurs et la prédilection avec laquelle les germes vasculaires néoplasiques métastasent. Dans certains cas, ils forment à eux seuls presque la totalité des noyaux secondaires. Ce sont les tumeurs décrites autrefois par MM. Malassez et Monod sous le nom de sarcomes angioplastiques, et étudiés aujourd'hui sous le nom de chorio-épithéliomes ou placentomes malins. Le cas que nous avons examiné avec le docteur Baudouin avait cette structure.

Dans la tumeur **E** nous ne retrouvons ni les syncytiums ni les grandes cellules claires rappelant la structure des cellules de Langhans qui caractérisent ces tumeurs, mais les vaisseaux néoformés, capillaires dilatés ou sinus ont la même architecture que dans ces tératomes, on y rencontre les mêmes hémorragies interstitielles précoces et étendues.

$\mathbf{E}^{20}$ à $\mathbf{E}^{36}$. — Nous n'avons trouvé aucune modification de structure, dans les 16 générations de tumeur **E** que nous entretenons sur souris françaises depuis octobre 1908. Peut-être seulement les cinq dernières séries sont-elles moins hémorragiques que les premières, mais il s'agit là surtout d'un fait macroscopique et l'architecture intime du néoplasme reste le même.

Tumeur A.

Sarcome polymorphe dérivé du stroma d'un epithelioma mammaire atypique. Sarcome Sieben d'Ehrlich.

Histoire de la tumeur A pendant sa culture à Francfort.

$\mathbf{A}^{1}$. — La tumeur spontanée est apportée au laboratoire de thérapeutique expérimentale le 27 mars 1903. L'animal est sacrifié : un fragment est prélevé pour l'examen histologique, le reste est greffé sous la peau de trente souris.

$\mathbf{A}^{2}$ à $\mathbf{A}^{40}$. — Sur ces trente souris greffées, six sont positives. On choisit celle des six dont la tumeur est apparue le plus tôt et a proliféré le plus vite, pour fournir la matière de la greffe d'une série nouvelle de trente souris. Dans cette nouvelle série on choisit d'après le même critérium la semence pour la série nouvelle et ainsi de suite. On emprunte ainsi la méthode des bactériologistes qui veulent augmenter la virulence d'un microbe.

La virulence atteint bientôt son maximum et sous ses trois formes : pourcentage, prolifération, léthalité précoce :

Le *pourcentage* atteint 100 % dès la vingtième génération.

La *prolifération* (1) est telle qu'en huit jours la tumeur gref-

(1) Par greffes successives en employant à chaque passage 10 souris et en utilisant tous les animaux, on arriverait en 70 générations (la tumeur est actuellement à sa 201e) à une masse néoplasique telle que l'imagination a peine à la concevoir. Ehrlich a fait le calcul : « Si nous nous représentons cette masse, dit-il, sous la forme d'un cube, l'arrête de ce cube serait si longue qu'il faudrait à la lumière cent mille ans pour la parcourir. »

fée atteint le volume d'une amande. En un mois son poids dépasse celui du reste de la souris.

La *mort* survient dans tous les cas entre trois et six semaines.

La tumeur primitive présentait la structure de l'epithelioma atypique (carcinome alvéolaire).

A^{40} à **A**^{67}. — Après la 40^{e} génération (août 1904) apparaissent dans la tumeur des modifications de structure :

Tandis que jusque-là on voyait d'épaisses travées cellulaires anastomosées, présentant dès le huitième jour après la greffe des nécroses étendues, les cellules épithéliales se groupent en petits îlots englobés dans un stroma plus dense; la dégénérescence est plus tardive et bien moins abondante, la tumeur devient plus ferme à la palpation.

A^{68}. — A la 68^{e} génération (juillet 1905) le stroma qui jusqu'alors avait les caractères du tissu conjonctif normal prend brusquement les caractères paraembryonnaires et atypiques du tissu de sarcome. La 68^{e} génération tout entière est formée de tumeurs mixtes.

A^{69} à **A**^{72}. — Dans les quatre suivantes on trouve dans quelques tumeurs encore des vestiges épithéliaux, la plupart sont cependant des sarcomes purs.

A^{73} à **A**^{163}. — A partir de la 73^{e}, on n'observe plus que du sarcome pur, polymorphe, atypique.

La virulence de la tumeur, au triple point de vue pourcentage, prolifération, léthalité, conserve son intensité extrême.

Depuis la 73^{e} génération (septembre 1905) jusqu'à la 164^{e} (octobre 1908) la tumeur greffée dans les mêmes conditions et sur des souris de la même provenance ne présente aucune modification notable.

On n'a jamais constaté à Francfort de métastases viscérales de la tumeur A.

Histoire clinique de la tumeur A sur souris françaises.

Au début d'octobre 1908 le professeur Apolant nous fait présent de deux souris greffées depuis huit jours et appartenant à la 164e génération.

A^{164}. — Le 16 octobre, la *souris* 1 portait une tumeur du volume d'une noix environ non adhérente à la peau ni à la paroi abdominale et recouverte de téguments sains, nous la sacrifions pour inoculer dix-huit souris françaises.

A l'autopsie pas de métastases macroscopiques.

Huit jours plus tard aucune des souris greffées ne présente de signes locaux marquant le début de l'évolution d'une tumeur, pas la plus petite nodosité. Comme nous connaissons la rapidité extrême avec laquelle la tumeur **A** commence habituellement à se développer (volume d'une petite noisette en huit jours), nous pensons que l'insuccès est dû à une faute de technique dans la greffe.

La tumeur de la *souris* 2 est déjà grosse comme une noix ; elle commence à adhérer à la peau, nous craignons l'ulcération prochaine et la perte de la graine précieuse au moins à l'état aseptique. Aussi le 23 novembre nous n'hésitons pas à sacrifier à son tour la *souris* 2 pour greffer cette fois vingt souris nouvelles. L'autopsie de l'animal ne révèle aucune métastase macroscopique.

A^{165a}. — Le 27 octobre nous pouvons constater que nos craintes n'étaient pas justifiées, des nodosités apparaissent chez quelques-unes des souris greffées le 16, et le 4 novembre nous voyons des tumeurs qui atteignent le volume d'une cerise.

Sur dix-huit souris greffées le 16 octobre, six demeurent négatives, il est remarquable que ces six souris sont toutes grises ou jaunes (métis de blanches et de grises) Ce sont les *souris* 1, 3, 5, 6, 10, 17.

Parmi les douze autres, deux (*souris* 9 et 13) sont sacrifiées le

10 novembre, leurs tumeurs non ulcérées et du volume d'une grosse noix sont mélangées pour fournir le greffon de la génération suivante $\mathbf{A}^{166}$.

Les *souris* 7 et 8 sont consacrées à la radiothérapie : elles reçoivent le 12 novembre 30 H sur leurs tumeurs.

La *souris* 7 qui avait, au moment de l'irradiation, une grosse tumeur ulcérée meurt spontanément quatre jours plus tard après une courte agonie.

La *souris* 8 qui avait, au moment de l'irradiation, une tumeur moins grosse et non ulcérée, présente au bout de quatre jours une régression notable de cette tumeur ; son état général est bon, elle est sacrifiée pour l'examen histologique ce même jour 16 novembre.

Les six *souris* 2, 4, 12, 14, 16 et 18 abandonnées à elles-mêmes présentent rapidement de grosses tumeurs ulcérées ; elles succombent toutes avant que ces tumeurs n'aient dépassé le volume du reste du corps à des dates variant entre le 10 novembre et le 2 décembre.

Si bien que le 2 décembre il ne reste plus parmi les souris positives de la génération $\mathbf{A}^{165a}$ que deux animaux vivants, le numéro 11 et le n° 15. Ces deux souris méritent une mention particulière.

En effet, la *souris* 11 est une souris grise, sauvage, toutes les autres souris positives jusqu'ici considérées étaient des souris blanches. La lenteur du développement de la tumeur est très remarquable chez cet animal : tandis que tous les autres compagnons de greffe sont morts en 18 jours avec de grosses tumeurs ulcérées, il faut 30 jours à la *souris* 11 pour édifier une tumeur de même volume, qui, d'ailleurs, est parfaitement supportée ; elle meurt le 22 décembre 61 jours après la greffe, avec une tumeur ne dépassant pas en volume le reste de l'animal.

La *souris* 15 est une souris jaune métis. Nous observons également chez elle un retard notable, quoique moins marqué, dans le développement de la tumeur : il faut au néoplasme un mois au lieu de quinze jours pour atteindre le volume du reste de l'animal ; l'animal succombe le 30 novembre.

A ^{165b}. — Les vingt souris greffées le 23 octobre avec **A** ^{164} *souris* 2 sont toutes des souris blanches, elles sont positives toutes les 20.

Les *souris* 7 et 8 sont consacrées à la radiothérapie, elles reçoivent l'une et l'autre 30 H sur leur tumeur, le 14 novembre. Six jours après l'irradiation on trouve la *souris* 7 morte dans le bocal et déjà un peu pourrie. Pour éliminer le facteur putréfaction on sacrifie le lendemain la *souris* 8 en vue de l'examen histologique.

Les *souris* 1, 3, 4, 5, 6, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, sont abandonnées à elles-mêmes, et leurs tumeurs prolifèrent rapidement et d'une manière sensiblement parallèle ; en quinze jours, elles atteignent le volume d'une petite noix, au bout de trois semaines elles s'ulcèrent, la mort survient avec des tumeurs moindres que le volume du reste de l'animal après une période variant entre trois et six semaines après la greffe. Si bien que le 2 décembre toutes les souris de la série **A** ^{165b} sont mortes ou sacrifiées sauf la *souris* 2.

La *souris* 2 était pleine au moment de la greffe. La tumeur commence à se développer chez elle à peu près aussi vite que chez les autres animaux de la série, et quinze jours plus tard le néoplasme atteint le volume d'une noisette. Puis il reste stationnaire, et le 15 novembre (un mois après la greffe) la souris met bas six petits parfaitement normaux qu'elle allaite comme le ferait une souris saine. A partir de ce moment la tumeur se met à régresser rapidement ; le 18 novembre elle n'est pas plus grosse qu'un pois, le 25 qu'un grain de blé. Puis elle recommence à proliférer, et le 10 décembre alors que les petits ne tettent plus et sont séparés de la mère depuis huit jours, la tumeur atteint à nouveau le volume d'une noisette qu'elle présentait déjà le 4 novembre. En quelques jours la tumeur s'ulcère. L'ulcération creuse vers la profondeur, mais la tumeur elle-même ne croît que très lentement.

Le 17 décembre 1908, on enlève chirurgicalement le néoplasme (grosse noisette) qui n'a pas envahi la paroi abdominale. En cinq

jours cicatrisation parfaite de la plaie. L'animal survit plus d'un an à l'intervention. Il succombe accidentellement le 31 janvier 1910, et on ne trouve aucun vestige néoplasique à l'autopsie.

A[166]. — Des vingt souris greffées le 10 novembre avec le mélange des tumeurs provenant de **A**[165a] *souris* 10 et 13, une seule demeure négative, la *souris* 2.

Les *souris* 19 et 20 sont sacrifiées le 27 novembre, avec des tumeurs du volume d'une grosse noix. Le mélange de ces tumeurs produit le greffon de la génération suivante **A**[167].

Parmi les dix-huit autres, les six *souris* 3, 4, 5, 9, 13, 16 et 17 présentent des tumeurs d'une malignité remarquable : vingt jours après la greffe, tous ces animaux sont morts spontanément avec des tumeurs ulcérées du volume d'une noix.

Les neuf *souris* 1, 6, 7, 8, 11, 12, 14, 15, 18 ont des tumeurs qui évoluent plus longtemps et arrivent à dépasser le volume du reste de l'animal. La mort survient spontanément en un laps de temps variant entre cinq et six semaines après la greffe. Quelques animaux sont sacrifiés mourants pour obtenir des pièces histologiques dans les meilleures conditions de fixation.

Seule la *souris* 10 présente un développement particulièrement lent de la tumeur, puisque celle-ci ne dépasse pas le volume d'une cerise le 19 décembre et ne commence à s'ulcérer que le 20 janvier 1909. L'animal meurt le 1er février avec une tumeur plus grosse que le reste du corps.

A[167]. — Les vingt souris greffées le 27 novembre avec les tumeurs provenant des souris 19 et 20 **A**[166] sont toutes positives.

Le 12 décembre, on sacrifie la *souris* 14 pour une expérience radiologique sur la masse greffée. Nous décrirons cet essai dans la seconde partie de ce travail, Chapitre IX.

Le 15 décembre, on sacrifie la *souris* 15 pour greffer la génération suivante **A**[168].

La *souris* 13 est destinée à rechercher les modifications précoces produites sur les cellules néoplasiques par les rayons X :

le 12 décembre, la tumeur reçoit 20 H; 48 heures plus tard l'animal est sacrifié pour l'examen histologique.

La *souris* 18 est consacrée au même objet : le 12 décembre, la tumeur reçoit 20 H. Trois jours plus tard l'animal est sacrifié pour examen histologique.

La *souris* 20, au contraire, est employée à la recherche des modifications tardives produites par les rayons X sur les cellules néoplasiques : irradiée le 5 décembre, elle reçoit 20 H. sur une tumeur du volume d'une noisette. A partir de l'irradiation la tumeur cesse de croître ; quinze jours plus tard, elle commence à régresser ; et vingt-trois jours plus tard (29 décembre) elle n'a plus que le volume d'un petit pois. Elle est enlevée alors chirurgicalement. La cicatrisation de la plaie est parfaite en 48 heures.

La *souris* 17 reçoit 20 H le 5 décembre sur une tumeur du volume d'une grosse noix ; cinq jours plus tard on la retrouve morte dans son bocal. La putréfaction est tellement avancée qu'elle est inutilisable pour l'examen histologique. L'autopsie montre cependant une rate tout à fait atrophiée témoignant de la protection insuffisante des viscères pendant l'irradiation ; faute de technique qui a produit la mort de l'animal.

Les *souris* 1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 11, 12 et 16 abandonnées à elles-mêmes font des tumeurs à marche rapide, qui en quinze jours atteignent le volume d'une petite noix, et en un mois celui du reste de l'animal. Ces tumeurs s'ulcèrent pour la plupart en moins de trois semaines et entraînent la mort de la souris en un laps de temps variant entre trois semaines et un mois. Quelques-unes sont sacrifiées cachectiques pour l'examen histologique.

A^{168} à **A**^{201}. — A partir de **A**^{168} (quatrième génération sur souris françaises), les diverses modalités de virulence du néoplasme paraissent adaptées au nouveau terrain.

Si nous laissons de côté les animaux morts accidentellement

pendant les huit premiers jours qui suivent la greffe, le pourcentage atteint 100 o/o.

Les tumeurs sont grosses comme une noisette au bout de huit à dix jours, comme une noix au bout de 15 jours. Beaucoup d'entre elles commencent à s'ulcérer à ce moment, et pour n'opérer qu'avec du matériel aseptique il faut faire le repiquage tous les 12 à 15 jours.

La mort due aux seuls progrès de la tumeur survient souvent au bout de trois semaines, les animaux vivent rarement plus d'un mois après la greffe; les survies de six semaines sont exceptionnelles.

Nous n'avons jamais observé de régressions spontanées, sauf dans la période de lactation, ou chez des souris grises sauvages.

Au moment de l'autopsie les masses néoplasiques n'atteignent jamais le volume énorme que nous avons rencontré dans les tumeurs **F**, **E** et **M** à développement plus lent.

Nous n'avons jamais observé de métastases viscérales dans la tumeur **A** que les souris aient été opérées ou non. Par contre l'infiltration et l'ulcération de la peau sont, comme nous l'avons vu, très précoces. L'envahissement destructif de la paroi est de règle dès le huitième jour. Le péritoine est envahi et traversé par les végétations néoplasiques beaucoup plus souvent que dans aucune des autres tumeurs.

Structure de la tumeur A.

L'étude anatomique de la tumeur A depuis sa transplantation sur souris françaises est aisée, car toutes les fois que la tumeur a été greffée dans les conditions habituelles et abandonnée à elle-même, elle a toujours reproduit exactement le type histologique qu'elle présentait chez les deux souris rapportées d'Allemagne.

Structure de la tumeur **A** *chez les souris normales.* — A un faible grossissement, une tumeur récente non ulcérée paraît composée d'un tissu compact homogène où les noyaux se pressent les uns contre les autres.

A un fort grossissement (cf. fig. 26), on voit que ce tissu est entièrement formé de cellules conjonctives polymorphes accolées les unes aux autres. Les formes allongées en fuseau prédominent, mais les formes arrondies et ramifiées sont très nombreuses. Les noyaux sont inégaux avec de gros nucléoles ; on rencontre beaucoup de mitoses normales, quelques mitoses atypiques.

Pas trace de sécrétion cellulaire, ni collagène, ni élastine. La tumeur est peu sanguine; elle ne contient pas de vaisseaux à parois normales; on ne trouve que quelques espaces capillaires contenant des hématies et limités par les cellules néoplasiques elles-mêmes. Malgré cette absence de parois vasculaires différenciées les tumeurs ne sont pas hémorragiques.

Tant que la tumeur n'est pas ulcérée, on n'observe ni diapédèse, ni aucune marque histologique d'inflammation; avec l'ulcération survient l'infiltration leucocytaire, et même dans quelques cas la formation de véritables abcès.

Indépendamment de ces phénomènes infectieux on observe dans quelques grosses tumeurs (grosse noix et au-dessus) des masses nécrosées entourées de zones où les noyaux sont pycnotiques et présentent les diverses figures de la chromatolyse.

La tumeur infiltre et détruit les tissus voisins qui ne réagissent pas à son contact. Lorsque la tumeur a envahi le chorion, les poils tombent, les glandes sébacées disparaissent, les papilles dermiques s'affaissent, l'épiderme s'amincit et s'aplatit par la distension qui amène bientôt sa rupture.

L'uniformité constante de structure de la tumeur **A** dans toutes les générations que nous avons pu observer, est très favorable à l'étude des modifications produites par les diverses conditions expérimentales, qu'il s'agisse d'états physiologiques particuliers, ou de tentatives thérapeutiques.

Nous renvoyons au chapitre V pour les altérations morphologiques produites par les conditions de race, de gravidité et de lactation; à la seconde partie de notre travail chapitres VIII et IX pour les modifications radiothérapiques.

CHAPITRE II

VARIATIONS MORPHOLOGIQUES D'UN EPITHELIOMA MAMMAIRE KYSTIQUE CHEZ LA SOURIS, AU COURS DE TRANSPLANTATIONS EN SÉRIE : TRANSFORMATIONS SUCCESSIVES EN EPITHELIOMA ATYPIQUE, TUMEUR MIXTE, SARCOME FUSO-CELLULAIRE.

Ehrlich et Apolant publiaient en 1905 (*Berlin. klin. Wochenschrift*, n° 28) la première observation de transformation en sarcome d'un epithelioma mammaire de la souris au cours de greffes sériées, et ils apportaient l'année suivante (*Arbeiten aus den königlichen Institut für experimentelle Therapie*, Heft I, s. 48) deux nouveaux faits de même ordre.

Quatre autres cas ont été étudiés depuis, l'un par Liepmann (*Münchener med. Wochenschrift*, 1907, n° 27) ; un autre par Haaland (*Third scientific Report of the investigations of the Imperial cancer research Fund*, p. 175, 1908) ; un autre par Loeb (*Zeitschrift für Krebsforchung*, Bd VII, 1908, p. 80) ; le dernier par Stahr (*Centralblatt für allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie*, Bd XXI, n° 3, 1910). Enfin Lewin (*Zeitschrift für Krebsforchung*, Bd VI, Heft 2, 1908) a vu un phénomène semblable chez le rat.

En résumé on connaît à l'heure actuelle sept cas chez la souris et un cas chez le rat de transformation d'un epithelioma en sarcome au cours des transplantations successives de la tumeur.

Ces faits si intéressants au point de vue de l'histogénèse des tumeurs malignes sont fort différents dans leurs particularités

individuelles ; nous croyons donc pouvoir rapporter l'histoire d'un cas nouveau que nous observons depuis trois ans:

Il s'agit d'une tumeur (tumeur **M**), apparue spontanément dans notre élevage et conservée par greffes successives. Nous avons réussi actuellement 37 passages, sur un matériel de 673 souris, avec 392 greffes positives, 150 protocoles d'autopsie, et 110 examens histologiques. Nous avons actuellement vivantes au laboratoire une quarantaine de souris sur lesquelles prolifère la tumeur **M** ; ces souris appartiennent en proportions diverses aux cinq derniers passages.

Nous étudierons :

1° L'histoire clinique détaillée des six premières générations pendant lesquelles s'est effectuée la transformation sarcomateuse.

2° Les pièces histologiques provenant de ces six premières séries.

3° Nous résumerons l'histoire des 31 dernières générations dont les tumeurs n'ont plus présenté de variations morphologiques.

4° Nous discuterons les particularités relevées au cours de l'étude de la tumeur **M**.

1° Histoire clinique des six premières générations de la tumeur M.

M[1] (*Tumeur spontanée*). — En décembre 1905 nous achetons 6 souris adultes, 2 mâles et 4 femelles, pesant en moyenne 18 grammes, âgées par conséquent de 6 mois au moins. Ces animaux prolifèrent et donnent en 2 ans près de trois cents souris.

Les six souris génératrices de l'élevage sont teintes avec de l'acide picrique, et cette marque est entretenue de sorte qu'elles ne puissent être confondues avec leur descendance.

En novembre 1907 trois sont mortes, il ne reste plus qu'un vieux mâle et deux vieilles femelles. L'une d'elles présente au niveau de l'aisselle gauche une tumeur du volume d'un grain de blé, mobile sous la peau et mobile sur les plans sous-jacents.

Cette tumeur augmente lentement de volume et atteint au début de janvier 1908 la taille d'une grosse noisette. Elle ne présente encore à ce moment aucune adhérence, ni à la peau ni à la paroi thoracique.

Le 13 janvier 1908, opération aseptique. L'exérèse nécessite la ligature de trois pédicules vasculaires. On laisse la plaie cutanée béante sur une surface de près de deux centimètres carrés. Huit jours plus tard cicatrisation de la plaie cutanée. Au bout de quinze jours la cicatrice est recouverte de poils, on ne peut la voir qu'en la cherchant avec soin en écartant la fourrure ; elle apparaît alors sous la forme d'une trace linéaire rose.

La tumeur enlevée le 13 janvier est lobulée gris rosé, très vasculaire. A la coupe, sang en abondance ; le tissu est ferme, homogène, translucide, sans points de ramollissement. Une moitié de la tumeur divisée en plusieurs fragments est fixée aux liquides de Bouin et de Dominici, pour l'examen histologique. — L'autre moitié est divisée en petits fragments, du volume d'un grain de mil environ. On greffe sept de ces petits fragments sous la peau de sept souris provenant de l'élevage.

Le 20 janvier on remarque l'augmentation de volume du ventre de la souris **M**[1].

Le 30 janvier, naissance de deux souriceaux normaux que la mère allaite parfaitement et qui n'ont présenté depuis aucune particularité.

Le 17 février, à la fin de la période de lactation on remarque au niveau de la cicatrice opératoire une petite ulcération légèrement suintante que l'on attribue d'abord à une morsure du voisin de bocal. Mais en quelques jours, l'ulcération s'étend, ses rebords s'indurent et s'élèvent, le fond commence à végéter, il s'agit incontestablement d'une récidive de la tumeur dans la cicatrice, récidive qui, partie de la ligne axillaire, tend à envahir le flanc et la région dorsale.

Le 27 février, la tumeur récidivée fait saillie de plus d'un centimètre hors du flanc de l'animal, l'ulcération allongée présente un

diamètre antéro-postérieur d'environ trois centimètres, un diamètre vertical d'environ un centimètre. On fait une large biopsie : on prélève tout le bord supérieur de l'ulcération ; l'opération provoque une forte hémorragie arrêtée par le thermocautère et la teinture d'iode. Un fragment de la biopsie est fixé pour l'examen histologique, le reste est divisé en petits fragments greffés sous la peau de douze souris de l'élevage.

Le 1er avril, l'animal porte sur le flanc gauche une tumeur ulcérée presque aussi volumineuse que le reste du tronc ; on tente la radiothérapie. Les tissus sains étant exclus de l'action des rayons par un localisateur, la tumeur reçoit 5 H non filtrés.

Pour étudier l'action possible de cette irradiation, on fait quatre biopsies successives de très petits fragments au bout de deux, sept, dix, vingt-trois jours.

L'examen histologique de ces diverses biopsies ayant fourni peu de renseignements, la tumeur continuant à se développer, on se décide à une intervention radiologique plus énergique : la tumeur reçoit dans les mêmes conditions 10 H le 8 mai, et 20 H le 9 mai.

Le 15 mai, six jours après la dernière séance le poil commence à tomber autour de la tumeur, les rebords de l'ulcération paraissent s'affaisser légèrement, les végétations du fond ne saignent plus et s'aplatissent. Petite biopsie.

Le 17 mai, la radiodermite est nette : tout autour de la tumeur, sur 5 à 6 millimètres, la peau est glabre, lisse, vernissée, rose ; la tumeur est complètement affaissée et ne fait plus de saillie appréciable sur le flanc de l'animal ; l'ulcération a diminué d'étendue. Cependant l'état général ne paraît pas satisfaisant ; on remarque une polypnée notable.

Le 20 mai nouvelle biopsie qui détermine une légère hémorragie ; bien que la perte de sang soit relativement minime, l'animal ne peut la supporter et succombe six heures plus tard.

A l'autopsie on est frappé de la réduction considérable de la tumeur, qui sur une coupe perpendiculaire au flanc de l'animal, n'a pas plus de 2 à 3 millimètres d'épaisseur.

Les muscles thoraciques sont envahis, mais côtes et plèvres sont indemnes.

Par contre très volumineuses métastases pulmonaires : plus des trois quarts du poumon droit et la moitié du poumon gauche sont transformés en une masse néoplasique solide ; fait qui explique surabondamment la polypnée des derniers jours. Le rein présente une petite nodosité néoplasique ainsi que la première vertèbre dorsale. On trouve un gros ganglion dans l'aisselle gauche.

M^{2} (*deuxième génération*). — La tumeur spontanée **M**^{1} nous a fourni deux séries de greffes.

La première le 13 janvier 1908 lors de la première opération : **M**^{2a}.

La seconde le 27 mars 1908 après récidive ulcérée : **M**^{2b}.

M^{2a}. — Sur sept souris greffées le 13 janvier, trois n'ont présenté aucune manifestation locale.

Deux ont fait de petits nodules inflammatoires apparus au bout de 48 heures, résorbés au bout de cinq jours.

Deux ont présenté des tumeurs du volume d'un pois environ au bout de quinze jours. L'une de ces deux tumeurs diminue progressivement de volume à partir de ce moment, au point de disparaître complètement au bout d'un mois. L'autre croît sans discontinuer au point d'atteindre le volume d'une noisette le 10 mai.

Le 10 mai, mort accidentelle ; la souris est écrasée entre un bocal et le mur. L'autopsie pratiquée immédiatement ne révèle aucune métastase. On prélève un fragment de la tumeur pour l'examen histologique, le reste est greffé sous la peau de douze souris : neuf neuves, et trois qui avaient été négatives lors de la greffe du 13 janvier.

Sur ces douze souris, onze demeurent négatives, une seule présente au bout de trois semaines une tumeur du volume d'un petit pois. Mais l'examen histologique de cette tumeur montre

qu'elle appartient à un type anatomique tout différent du type greffé : il s'agit d'un adénome sébacé développé aux dépens d'un poil introduit accidentellement sous la peau avec le greffon, (cf. chapitre I, p. 23, tumeur XV). Aussi bien les essais de transplantation de cette nouvelle tumeur restent-ils complètement négatifs.

Ainsi la série M^{2a} s'éteint complètement sans descendance le 7 mars 1908.

M^{2b}. — La série M^{2b} greffée le 27 mars avec des fragments de la récidive ulcérée de la tumeur spontanée, comprend douze animaux : trois souris greffées négativement le 13 janvier et le 10 février ; six souris greffées négativement le 10 février ; trois souris neuves.

Sur ces douze animaux seules les souris 2 et 7 présentent des tumeurs. Il est intéressant de remarquer que la souris 2 avait déjà reçu deux, et la souris 7 une greffe négative. Chez ces deux animaux la période d'incubation de la tumeur est particulièrement longue : la souris 2 présente bien au point d'inoculation un petit nodule au bout de quatre jours, mais il s'agit d'un nodule inflammatoire qui est complètement résorbé au bout de huit jours.

Les véritables tumeurs ne commencent à être perceptibles qu'au bout de six semaines, et ce n'est qu'après deux mois qu'elles atteignent le volume d'une petite cerise.

La *souris* 2 est consacrée aux recherches radiothérapiques.

La *souris* 7 est opérée le 30 mai pour greffes de huit souris neuves provenant d'un élevage étranger. L'opération maladroitement pratiquée provoque une hémorragie abondante et l'animal succombe quelques heures après l'intervention.

L'autopsie ne révèle aucune métastase macroscopique.

M^3 (*troisième génération*). — Des huit souris greffées le 30 mai, sept demeurent négatives. Seule la souris 5 présente une tumeur. Mais cette tumeur est encore très longtemps latente : elle ne

devient visible qu'au bout de deux mois ; au bout de 4 mois, elle atteint le volume d'une petite noix, mais est encore mobile sous la peau et les plans sous-jacents, et ne paraît pas avoir tendance à l'ulcération.

Le 3 octobre on sacrifie la souris 5 pour inoculer douze souris.

L'autopsie ne révèle aucune altération macroscopique notable des viscères, pas de métastases.

M^4 (*quatrième génération*). — Parmi les douze souris greffées le 3 octobre, six sont négatives, six présentent au bout de trois semaines des tumeurs variant du volume d'un pois à celui d'une petite noisette.

La tumeur de la *souris* 2 atteint, au bout d'un mois, le volume d'une noix et s'ulcère au bout de six semaine ; le poids du néoplasme dépasse celui de la souris qui le porte, et l'ulcération est étendue et profonde ; l'animal meurt cachectique le 26 novembre.

La *souris* 3, dès le 12 novembre avec une tumeur moins grosse, mais déjà très ulcérée, est cachectique ; elle est sacrifiée pour l'examen histologique.

La *souris* 1 présente la même évolution que la précédente, mais elle meurt spontanément le 11 novembre.

La tumeur de la *souris* 7 au contraire évolue beaucoup plus lentement, et l'animal est tué accidentellement le 12 novembre avec une tumeur ulcérée et peu volumineuse (cerise).

Les *souris* 4 et 5 sont employées à la greffe de la génération suivante. Le 5 novembre on sacrifie dans ce but la *souris* 5 ; on se contente d'opérer aussi complètement que possible la *souris* 4. On mélange les deux tumeurs et on greffe ce mélange à vingt souris nouvelles (génération **M**^{5a}).

Moins de quinze jours après l'intervention, on observe une récidive dans la cicatrice de la souris 4. Le 28 novembre, cette récidive dépasse le volume d'une noix ; elle n'est pas ulcérée, on sacrifie l'animal pour greffe de vingt nouvelles souris (génération **M**^{5b}).

L'autopsie de la souris 4 montre de volumineuses métastases

pulmonaires et quelques petits noyaux hépatiques visibles à l'œil nu.

M^{5a} (*cinquième génération*). — Des vingt souris greffées le 5 novembre :

Quatre demeurent complètement négatives (*souris* 3, 4, 13 et 17).

Deux présentent des tumeurs à développement lent. Le 17 décembre ces tumeurs dépassent le volume d'une cerise, elles ne sont ni adhérentes ni ulcérées (*souris* 6 et 10). On sacrifie les animaux pour greffer douze souris nouvelles, mais toutes ces greffes demeurent négatives.

Deux ont des tumeurs à développement normal : chez la *souris* 18 la tumeur atteint au bout d'un mois le volume d'une noix et s'ulcère.

Au bout de six semaines elle dépasse le volume du reste de l'animal, et la mort survient dans la cachexie, le 17 décembre.

Chez les douze autres souris (1, 2, 5, 7, 8, 9, 11, 12, 15, 16, 19, 20) la tumeur commence à se développer rapidement ; au bout de huit jours elle atteint le volume d'une noisette, puis elle décroît et finit par se résorber complètement au bout de quinze jours.

M^{5b} . — Des vingt souris greffées avec la récidive **M**^{4} *souris* 4 :

Deux demeurent complètement négatives (*souris* 1 et 7).

Treize présentent des phénomènes de régression (2, 3, 4, 5, 6, 9, 10, 11, 12, 15, 17, 18, 20).

Cinq sont franchement positives : les *souris* 8, 14 et 16 font des tumeurs qui atteignent en vingt jours le volume d'une grosse noisette ; les *souris* 13 et 19 font dans le même temps des tumeurs qui atteignent le volume d'une noix.

Ces deux dernières sont sacrifiées le 17 décembre.

La tumeur de la *souris* 19 sert à greffer les souris 1 à 10 de la 6^{e} génération ; la tumeur de la *souris* 13 sert à greffer les souris 11 à 20 de cette sixième génération.

M^{6} (*sixième génération*). — Toutes les vingt souris greffées le 17 décembre présentent au bout de huit jours des tumeurs dont le volume varie entre celui d'un gros pois et celui d'une noisette.

Au bout de trois semaines nous observons le phénomène de la régression chez les *souris* 1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 10, 12, 14, 16, 19, 20.

Chez les autres les tumeurs évoluent normalement : les *souris* 13, 15, 18 succombent de 3 à 5 semaines après la greffe, au développement de volumineux néoplasmes ulcérés.

Les souris 6 *et* 11 sont sacrifiées pour la greffe de **M**^{7} le 11 janvier.

La *souris* 17 est opérée le même jour et dans le même but. La guérison est radicale, il n'y a ni récidive locale, ni métastase lorsqu'on sacrifie l'animal en parfaite santé cinq mois plus tard.

2° Étude histologique des pièces provenant des six premières générations de la tumeur M.

Transformation d'un epithelioma mammaire typique en sarcome fuso-cellulaire.

Pour ne pas compliquer cette étude, nous laisserons entièrement de côté les pièces provenant de tumeurs irradiées : celles-ci ne présentent d'ailleurs aucun intérêt au point de vue de la transformation morphologique de la tumeur **M** au cours de la greffe, puisque dans toutes les générations, les greffons ont toujours été pris sur des animaux qui n'avaient subi de traitement d'aucune sorte.

M^{1} (*tumeur spontanée*). — La souris **M** fut opérée deux fois avant toute radiothérapie.

La première opération 13 janvier 1908 fournit une tumeur présentant la structure d'un *epithelioma typique de la mamelle :* acini glandulaires presque normaux, avec stroma peu abondant formé

de tissu conjonctif adulte : rares cellules conjonctives, nombreuses fibres de collagène, quelques fibres élastiques. Beaucoup d'acini glandulaires sont dilatés au point de former de petits kystes remplis d'une substance anhiste acidophile (sécrétion lactée modifiée). On remarque, d'autre part, d'autres travées épithéliales compactes, mais ces formations atypiques sont l'exception dans les coupes. L'ensemble de la tumeur répond à ce que les Allemands décrivent sous le nom de *cystoadenoma malignum mammae*.

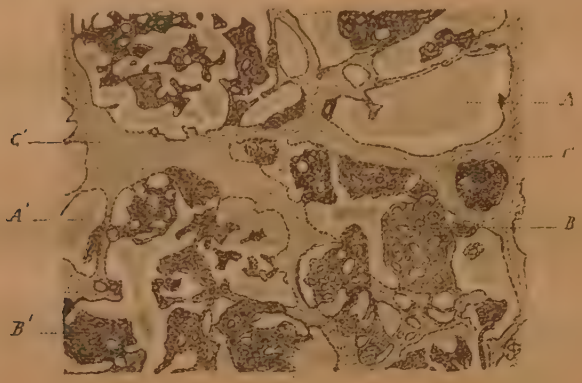


Fig. 1. — Tumeur spontanée de la souris M¹. Pièce prélevée lors de la première opération. Epithelioma mammaire typique avec formations kystiques. (*Grossissement : 41 diamètres*). Hématéine, Eosine-Aurantia.

A et A', kystes à contenu anhiste acidophile (lait modifié), limité par un épithelium cubique ne comprenant qu'une seule assise de cellules ; — B et B', végétations de l'épithélium pariétal à l'intérieur des kystes, formant des masses épithéliales où les cellules se disposent en acini et en petits kystes secondaires ; — C'. stroma parvicellulaire, riche en fibres conjonctives et élastiques.

M¹ (2ᵉ *opération*). — La récidive spontanée, ulcérée, apparue le 17 février 1909 fut opérée le 27. La tumeur a évolué vers la malignité et l'atypie. L'ensemble peut être désigné sous le nom d'*epithelioma mammaire métatypique*. La majeure partie de la tumeur est formée de travées épithéliales pleines séparées par un stroma abondant formé de tissu conjonctif adulte, pauvre en

cellules conjonctives, riche en faisceaux de collagène, infiltré de leucocytes immigrés à la faveur de l'infection (tumeur ulcérée). Au voisinage de l'ulcération, l'épiderme est épaissi dans toutes ses couches et prolifère à la manière des papillomes.

Fig. 2. — Tumeur spontanée de la souris M[1]. Pièce prélevée lors de la première opération. Fort grossissement d'un point de la préparation représentée figure 1. (*Grossissement : 240 diamètres*). Hématéine, Eosine-Aurantia.

A, kyste à contenu anhiste (lait modifié) ; — B, épithélium cubique ne comprenant qu'une seule assise cellulaire, limitant la paroi des kystes simples ; — C, végétations épithéliales à l'intérieur des kystes ; — C′ disposition acineuse des cellules épithéliales à l'intérieur des végétations intra-kystiques ; — D, Stroma conjonctif fibreux adulte ; — D′. prolongement du stroma dans les végétations intra-kystiques (capillaire rempli d'hématies et entouré de quelques cellules et fibres conjonctives).

Au milieu des travées épithéliales pleines on rencontre çà et là des acini glandulaires parfaitement nets et même de petits kystes à contenu para-lacté.

M^{2a} (2^{e} *génération*). — Le greffon fourni par la première opération de **M**^{1} n'a donné qu'une greffe positive : celle-ci présente tous les caractères histologiques du greffon dont elle dérive, en les exagérant toutefois ; il s'agit bien encore d'un *epithelioma typique de la mamelle*, mais la tendance à la formation de grandes cavités est notablement accrue ; on est en présence d'un véritable kyste multiloculaire qui simule assez bien à un faible grossissement l'aspect d'une coupe de goitre. Un examen plus attentif permet de reconnaître les caractères propres de l'epithelium mammaire, on trouve encore çà et là quelques travées épithéliales compactes.

Le stroma réduit au minimum est parvicellulaire et formé exclusivement de tissu conjonctif normal adulte. Pas de trace d'infection, pas d'inflammation.

M^{2b}. — Le greffon fourni par la 2^{e} opération de la tumeur spontanée (récidive ulcérée, dans la cicatrice) a donné deux résultats positifs *souris* 2 et *souris* 7.

Souris 2. — La tumeur examinée trois mois après la greffe alors qu'elle atteignait le volume d'une noix présente la structure parfaite de l'*epithelioma mammaire typique*. On croirait presque être en présence de glande mammaire normale ou tout au moins d'adénome, car le stroma est beaucoup moins abondant que dans la glande normale), si on ne voyait les acini et les tubes glandulaires pénétrer à travers les muscles de la paroi thoracique et dissocier leurs fibres.

Pas de formations kystiques, pas de travées cellulaires pleines; stroma rare, pauvre en cellules, formé exclusivement de tissu conjonctif normal.

Pas de traces d'inflammation.

Souris 7. — La tumeur examinée deux mois après la greffe a le volume d'une noix, elle présente les caractères de l'*epithelioma atypique*; elle est formée de masses compactes de cellules épithéliales disposées sans aucune orientation. Le centre de ces masses contient des noyaux en pycnose et même des cellules

complètement dégénérées dans lesquelles on ne peut plus distinguer noyau et protoplasma, et qui ne prennent plus les colorants.

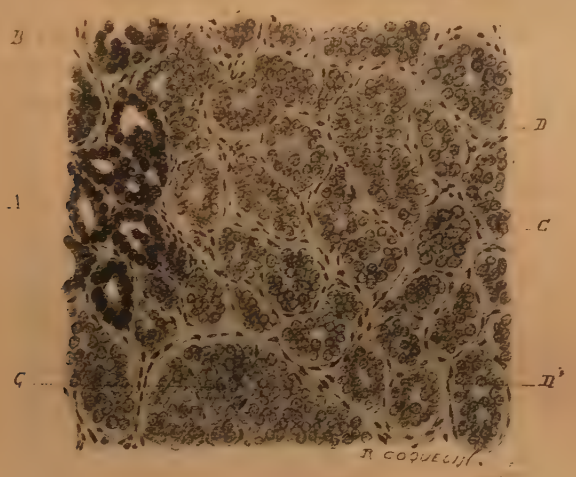


FIG. 3. — M^{2B} *Souris* 7. Tumeur non ulcérée. Ablation chirurgicale 64 jours après la greffe. Epithelioma mammaire atypique. (*Grossissement : 240 diamètres*). (Hématéine, Eosine-Aurantia).

A, disposition acineuse des cellules épithéliales. Cette disposition ne se rencontre qu'en un très petit nombre de points de préparations. La basophilie des éléments qui ont conservé ce groupement est remarquable ; — B, végétation des cellules pariétales à l'intérieur d'un acinus ; — C et C', travées épithéliales pleines formées de cellules atypiques à protoplasma moins basophiles. Ces travées forment à elles seules la presque totalité de la masse néoplasique ; — D et D', stroma très grêle, formé de tissu conjonctif adulte.

Le stroma réduit au minimum est formé de tissu conjonctif normal adulte, il est cependant plus riche en cellules que celui des tumeurs jusqu'ici examinées.

En parcourant les préparations avec grand soin, on arrive à trouver quelques cellules épithéliales groupées en acini très petits, mais ces formations passeraient inaperçues si on ne les recherchait de propos délibéré. Les cellules groupées en acini ont un protoplasma plus basophile que celui des travées épithéliales atypiques. Aucune trace d'inflammation.

M^3 (3^e *génération*). — *Souris* 5. La tumeur examinée quatre mois après la greffe d'un fragment provenant de **M**^{2} *souris* 7, ne présente aucune trace d'ulcération, elle atteint le volume d'une noix. *C'est la première tumeur où nous voyons apparaître des éléments sarcomateux.*

Elle est en majeure partie constituée en effet par des masses compactes de cellules épithéliales disposées sans aucune ordination, ou se groupant sous forme de longs tubes ramifiés dont

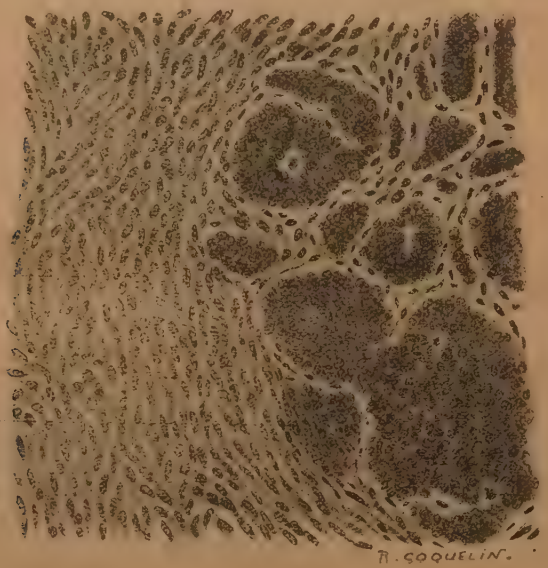


Fig. 4. — **M**^{3} *Souris* 5. Tumeur non ulcérée. Animal sacrifié quatre mois après la greffe. Tumeur mixte (*Grossissement* 240 *diamètres*) (Hématéine, Éosine-Aurantia).

A et A', travées épithéliales pleines formées de cellules atypiques; — B, mitose d'une cellule épithéliale; — C, stroma entièrement formé de cellules fusiformes à noyaux irréguliers, à protoplasma abondant, ne contenant plus de fibres conjonctives ni élastiques; — D, point où la démarcation entre les éléments épithéliaux et les éléments conjonctifs est difficile à préciser.

les parois sont revêtues de nombreuses assises cellulaires. Nulle part d'acini ni d'autres formations rappelant la structure mammaire. La plupart des masses épithéliales ont un stroma très grêle, mais riche en cellules, elles présentent au centre des

zones de pycnose nucléaire entourant des blocs de nécrose complète. Pas d'hémorragies.

Mais, dans d'autres régions, le stroma est beaucoup plus abondant : fibres conjonctives et élastiques ont complètement disparu, le tissu est entièrement formé de longues cellules pour la plupart fusiformes, au milieu desquelles on ne trouve plus que de petits îlots épithéliaux sans tendance à la dégénérescence. L'aspect de ce stroma cellulaire rappelle celui du sarcome fuso-cellulaire, avec fentes vasculaires dépourvues de parois propres. On rencontre cependant peu de karyokinèses, pas de noyaux bourgeonnants. La tumeur ne présente pas trace d'infection. L'épiderme est intact.

M^4 (*4e génération*). — Le greffon fourni par **M**^{3} *souris* 5, prend sur six animaux.

Souris 1. On examine deux fragments de la tumeur (grosse noix), prélevés en des points divers, et à distance de l'ulcération que cette tumeur présentait en son centre. Dans aucun des deux fragments on ne trouve d'éléments épithéliomateux. La structure de la tumeur est celle d'un *sarcome polymorphe pur*. La majeure partie est formée de cellules fusiformes et multipolaires disposées sans orientation. Les vaisseaux sont relativement peu nombreux mais leurs parois sont constituées par les cellules mêmes de la tumeur, ils n'ont pas d'endothélium propre. Bien plus, en quelques points, on voit les cellules qui limitent l'espace vasculaire se grouper en bourgeons, et végéter dans la lumière du vaisseau, prenant ainsi directement part à l'édification de la tumeur.

On trouve quelques cellules volumineuses présentant des noyaux bourgeonnants et des karyokinèses atypiques, on trouve même quelques rares plasmodes. Le type cellulaire qui domine cependant de beaucoup est le type fuso-cellulaire.

Dans l'un des fragments, on trouve même quelque peu d'infiltration polynucléaire, témoin de l'infection de la tumeur (ulcération) ; dans l'autre, le néoplasme ne présente aucun signe de réaction inflammatoire.

Souris 3. Même structure (*sarcome polymorphe pur*) ; mais la tumeur étant très ulcérée, les phénomènes inflammatoires dus à l'infection secondaire sont ici beaucoup plus prononcés que chez la souris précédente.

Souris 5 et 7. Les tumeurs de ces deux animaux ne dépassent pas au moment de l'examen le volume d'une grosse noisette,

Fig. 5. — M[4] *Souris* 5. Tumeur non ulcérée. Animal sacrifié 32 jours après la greffe. Tumeur mixte. (*Grossissement* 240 *diamètres*) (Hématéine Van Gieson).

A et A', travées épithéliales pleines formées de cellules atypiques ; — B, mitose d'une cellule épithéliale ; — B Noyau bourgeonnant d'une cellule épithéliale ; — C et C', stroma formé d'éléments fusiformes sarcomateux ; — D et D', mitoses de cellules sarcomateuses ; — E et E', vestiges de fibres conjonctives fuchsinophiles, provenant de la charpente du tissu envahi par la tumeur ; — F et F', vaisseaux sarcomateux sans paroi différenciée, remplies d'hématies ; — G et G', cellules sarcomateuses monstrueuses, à noyaux bourgeonnants.

elles ne sont pas ulcérées et leur consistance paraît homogène, mais très vasculaire à l'œil nu.

Au microscope ce sont des *tumeurs mixtes :* elles sont con-

stituées en majeure partie par du tissu conjonctif dégénéré avec nombreux noyaux pycnotiques et masses anhistes ne prenant plus les colorants.

Les masses sont dilacérées par de vastes hémorragies.

Au voisinage des zones de nécrose, quelques leucocytes témoignent par leur diapédèse d'un processus inflammatoire, mais ce processus est peu intense. Les éléments sains de la tumeur sont de deux ordres : la plus grande partie est formée de sarcome polymorphe avec cellules fusiformes, cellules à noyaux bourgeonnants et quelques plasmodes. Les figures de karyokinèse y sont très nombreuses.

Au milieu des masses sarcomateuses on trouve de petits îlots d'epithelioma métatypique : travées cellulaires pleines, et acini disséminés ; l'activité de ces éléments épithéliaux est attestée par la présence de figures de karyokinèse parmi les cellules qui les composent.

La *souris* 2 succombe au développement d'une énorme tumeur ulcérée plus grosse que le reste de l'animal. C'est une *tumeur mixte* dont la structure se rapproche des deux précédentes. Mais ici des phénomènes de suppuration rendent difficile l'interprétation du stroma sarcomateux.

La *souris* 4 sert à deux greffes à 23 jours d'intervalle : opérée pour la première greffe, elle est sacrifiée pour la seconde, et l'autopsie révèle l'existence de métastases pulmonaires et hépatiques. La tumeur opérée, la tumeur récidivée, les métastases présentent une structure différente ; nous les étudierons successivement.

Souris 4 (*Pièce opératoire*). Au moment de l'opération la tumeur a le volume d'une noix, elle n'est pas ulcérée ; à la coupe, on reconnaît qu'elle est hémorragique.

Au microscope, c'est une tumeur mixte en majeure partie formée de masses épithéliales compactes avec stroma minimum, formé de tissu conjonctif adulte normal parvicellulaire ; au centre des masses compactes, nombreuses zones de nécrose dissociées par des hémorragies. L'examen attentif montre çà et

là quelques groupements cellulaires en acini, témoignant de l'origine glandulaire de la tumeur.

A côté des masses compactes, on en trouve d'autres dans lesquelles le stroma est beaucoup plus abondant, très riche en cellules et présentant même par place nettement l'aspect du sarcome fuso-cellulaire avec disparition complète des produits de sécrétion de la cellule conjonctive normale adulte : collagène et élastine.

Les régions sarcomateuses comme les régions épithéliales sont le siège de nombreuses hémorragies.

Au niveau des zones où le stroma prend l'aspect du sarcome, les travées épithéliales paraissent présenter une bien moindre tendance à la nécrose ; en certains points, elles s'ordonnent en longs tubes ramifiés dont les parois sont revêtues de 8 à 10 assises cellulaires, et qui rappellent de loin l'aspect des conduits excréteurs principaux de la glande mammaire en lactation. Pas trace d'inflammation.

Souris 4 (*Récidive dans la cicatrice*). L'animal est sacrifié le 28 novembre pour la greffe de la 5e *génération B*. La récidive non ulcérée s'étend sur toute la longueur de la cicatrice (six centimètres) et fait une large saillie du volume de l'index.

On prélève pour l'examen un gros fragment (plus d'un centimètre carré sur 2 millimètres d'épaisseur). Dans ce fragment, pas trace d'éléments épithéliaux ; on est en présence d'un sarcome polymorphe pur avec nombreuses cellules monstrueuses, mais dans lequel dominent les formes fuso-cellulaires. Pas de tendance à la nécrose, nombreuses hémorragies. Pas trace d'inflammation.

Souris 4 (*Métastases pulmonaires et hépatiques*). L'autopsie a révélé plusieurs métastases macroscopiques dans le poumon et dans le foie.

Dans le poumon les noyaux volumineux (petits haricots) sont exclusivement formés d'epithelioma métatypique (tubes pleins avec par place tendance à l'agencement en acini des cellules). Le stroma formé de tissu conjonctif adulte est très peu abondant

et très pauvre en cellules. Ni inflammation, ni hémorragies, ni nécroses.

Dans le foie, les noyaux plus petits (grains de mil) sont encore constitués par des travées d'epithelioma métatypique, mais ici le stroma est beaucoup plus abondant : pauvre en fibres conjonctives il est très riche en cellules polymorphes dont quelques-unes présentent des karyokinèses et des noyaux bourgeonnants. Il est donc vraisemblable que le stroma n'est pas d'origine hépatique comme le stroma des métastases que nous sommes habitués à rencontrer dans le foie, mais qu'il est immigré dans la glande au même titre que les cellules épithéliomateuses ; il s'agirait de noyaux secondaires d'une tumeur mixte.

M^{5a} (5^{e} *génération*). — Sur 20 souris greffées le 5 novembre avec une masse fournie par le mélange des tumeurs **M**^{4} *souris* 5 et *souris* 4 (Pièce opératoire), quatre ont fourni des résultats positifs : les souris 6, 10, 14 et 18. Les deux premières tumeurs, examinées un mois après la greffe, présentent la même structure. Elles ne dépassent pas au moment de l'examen le volume d'une noisette. La peau qui les recouvre est intacte mais elles infiltrent les muscles abdominaux sous-jacents.

Nous sommes en présence de sarcomes fuso-cellulaires purs, avec agencement des cellules en tourbillons : les tumeurs sont relativement peu vasculaires, pas d'hémorragies. On trouve de petites zones de dégénérescence au centre, avec pycnose nucléaire et même nécrose complète. Aucune trace d'inflammation. Aucun vestige épithélial. Pas de formes cellulaires monstrueuses. Les fibres musculaires striées des muscles de la paroi sont dissociées par l'envahissement des cellules néoplasiques, elles perdent à leur contact les réactions histochimiques de l'hémoglobine, tout en conservant longtemps la colorabilité de leurs noyaux ; ce qui leur donne par endroit l'aspect de pseudo-cellules géantes.

Les tumeurs des souris 14 et 18 ont la même structure. Mais ce sont de grosses masses néoplasiques, qui ont infiltré et ulcéré

la peau, et qui présentent dans ces régions superficielles des signes de réaction inflammatoire aux infections secondaires. Les zones de nécrose sont beaucoup plus étendues que dans les deux tumeurs précédentes.

M^{5b}. — La génération **M**^{5b} provient de la *souris* 4 de la génération précédente, sacrifiée trois semaines après opération et avec une volumineuse récidive.

Cinq souris donnent un résultat positif, sur lesquelles deux sont sacrifiées au bout de vingt jours pour la greffe de la génération **M**^{6}. Ce sont les *souris* 13 et 19.

Souris 13. La tumeur, au moment de l'examen, a le volume d'une noix, elle paraît peu vasculaire à la coupe.

C'est une tumeur mixte avec prédominance très marquée de l'élément sarcomateux qui se présente ici sous la forme fuso-cellulaire presque pure. Sur le fond homogène clair des cellules fusiformes, se détachent de place en place quelques îlots de cellules cubiques qui prennent avec plus d'avidité les colorants. Ces cellules, quoique très atypiques et n'affectant nulle part l'ordination glandulaire, semblent bien d'origine épithéliale. Elles forment de très petits amas nécrosés au centre, alors que le sarcome paraît avoir peu de tendance à la dégénération.

Pas d'hémorragies, pas d'inflammation.

Souris 19. La tumeur au moment de l'examen a le volume d'une noix. C'est un sarcome pur dans lequel on rencontre divers types cellulaires ; la forme en fuseau domine de beaucoup ; il y a peu de cellules monstrueuses, pas de plasmodes. Les vaisseaux relativement peu nombreux sont limités par les cellules mêmes du néoplasme. Pas d'inflammation.

La *souris* 8, meurt cachectique avec une tumeur ulcérée (noix) deux mois après la greffe ; c'est une tumeur mixte analogue à celle de la *souris* 13, mais où l'infection secondaire rend difficile l'étude des éléments sarcomateux.

Les *souris* 14 et 16 meurent elles aussi avec des tumeurs ulcérées, cinq et six semaines après la greffe. Elles ne présentent

plus trace d'éléments épithéliaux. Malgré l'infection secondaire, on constate que le néoplasme a partout la structure fuso-cellulaire pure.

M^{6} (6^{e} *génération*). — Des vingt souris greffées le 17 décembre avec un greffon provenant du mélange des deux dernières tumeurs que nous venons d'étudier, six sont positives, et parmi elles, le 11 janvier, les *souris* 6 et 11 sont sacrifiées, la *souris* 17 est opérée, pour obtenir la masse nécessaire à la greffe de **M**^{7}.

Ces trois tumeurs présentent une structure identique, celle du

Fig. 6. — **M**^{6} *Souris* 15. Animal sacrifié 20 jours après la greffe. La tumeur non ulcérée a déjà infiltré toute l'épaisseur du pectoral. Sarcome fuso-cellulaire. (*Grossissement* 240 *diamètres*). (Hématéine, Eosine-Aurantia).

A, Éléments fuso-cellulaires du sarcome; — BB' et B'', mitoses des éléments sarcomateux. — C, Fibres musculaires striées du pectoral ayant encore conservé leur structure : stries et noyaux ; — C'', Débris de fibres musculaires striées, devenues homogènes, basophiles.

sarcome fuso-cellulaire pur. C'est ce type morphologique que la tumeur **M** conserve à travers tous les passages ultérieurs sans que nous ayons jamais pu retrouver depuis d'éléments épithé-

liaux. Les éléments conjonctifs polymorphes (cellules ramifiées, cellules rondes, plasmodes) sont devenus tout à fait exceptionnels.

Bien que les monstruosités cellulaires fassent désormais presque entièrement défaut dans la tumeur **M**, la malignité du néoplasme est évidente au point de vue histologique par l'existence de vaisseaux sarcomateux, par le grand nombre des karyokinèses, surtout par l'envahissement destructif des tissus voisins, et comme nous le verrons dans les générations ultérieures par les métastases à distance dans les viscères.

Nous pouvons schématiser l'évolution morphologique de la tumeur **M** dans le tableau (1) ci-contre :

3°. — Résumé de l'histoire anatomo-clinique des 31 dernières générations de la tumeur M.

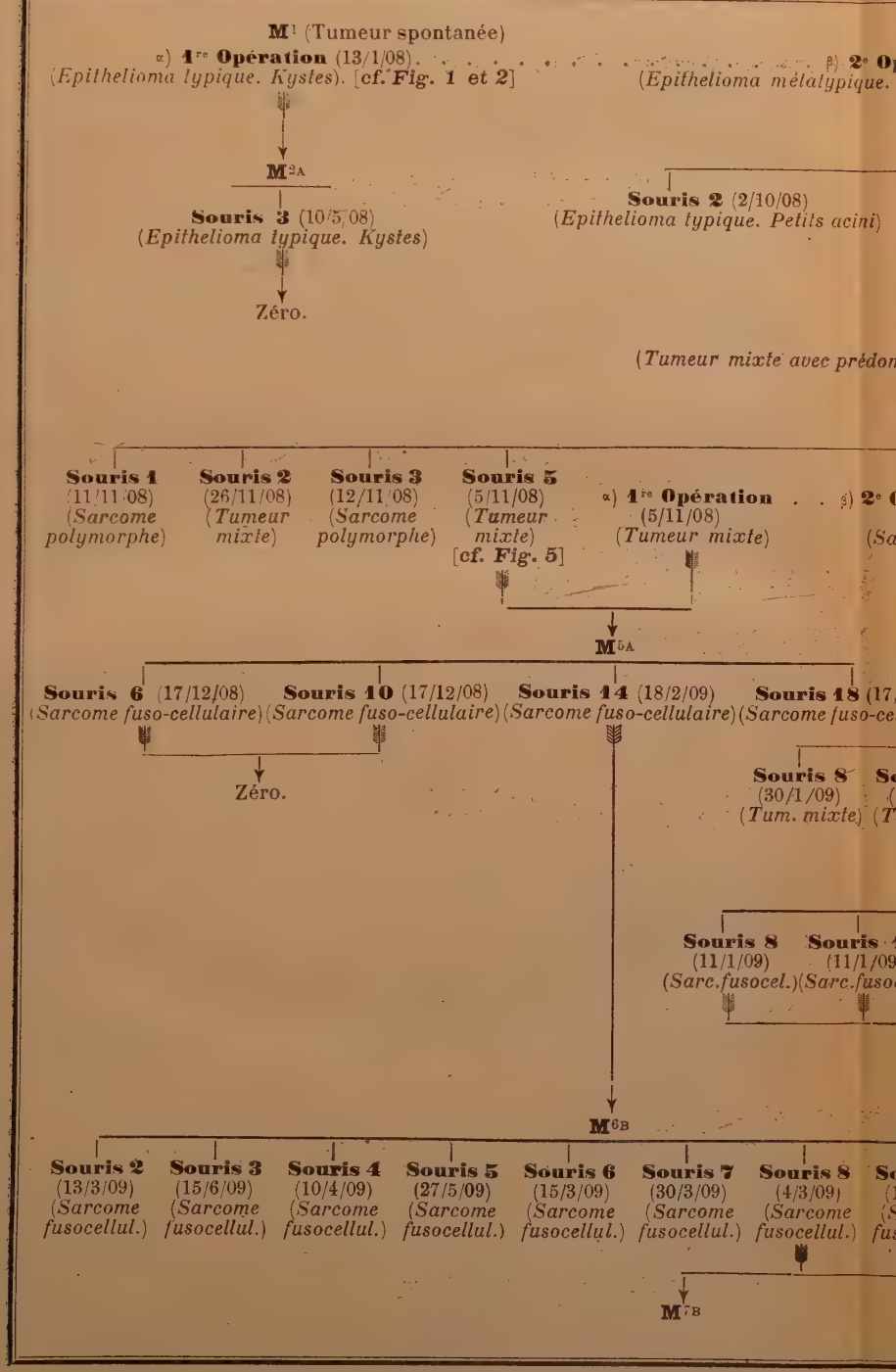
Sarcome fuso-cellulaire.

Pour abréger, nous nous bornerons à indiquer dans chaque génération : 1° les *souris positives*, celles qui sont mortes du développement de leur tumeur ou qui ont été sacrifiées ou opérées pour greffe de la génération suivante. — 2° Les souris qui ont présenté le phénomène de la *régression* (résorption de la tumeur après évolution d'au moins trois semaines). — 3° Les *souris négatives* (absence de tumeur; tumeur inflammatoire résorbée au bout de quelques jours; animaux morts accidentellement dans les premiers jours qui ont suivi la greffe). Nous indiquerons en outre les quelques animaux qui ont présenté des métastases viscérales visibles à l'œil nu lors de l'autopsie.

Nous employons à chaque génération plusieurs tumeurs pour greffer la génération suivante. A partir de la 7e génération nous n'avons plus mélangé les masses, mais nous avons divisé chaque fois le lot de souris neuves en autant de groupes qu'il y avait

(1) Dans ce tableau les dates indiquent les jours où ont été pratiqués les examens anatomiques.

TABLEAU indiquant la structure des tumeurs de toutes les sour
générations de la tumeur



de greffons d'origines diverses : lorsque nous transplantons la tumeur **M** sur 20 souris par exemple, et que nous sacrifions dans ce but deux animaux de la génération précédente, les 10 premières souris reçoivent des parcelles de la première souris sacrifiée, les 10 dernières en reçoivent de la seconde.

L'examen histologique de toutes les tumeurs qui ont servi à la greffe a été pratiqué; il a toujours montré un sarcome fuso-cellulaire identique à celui de la figure 6.

Nous indiquons toutes les souris dont les tumeurs ont été examinées microscopiquement par un caractère gras :

M^{7a}. 20 souris greffées le 11 janvier 1909 avec **M**^{6a} souris 6, 11 et 17.

Tumeurs **1**, 2, 8, 9, **15** (opérée guérie)	Total :	5
Régressions 3, 5, 6, 12	—	4
Souris négatives 4, 7, 10, 11, 13, 14, 16, 17, 18, 19, 20. .	—	11

M^{8a}. 20 souris greffées le 28 janvier 1909 avec **M**^{7a} souris 1 et 15.

Tumeur 8.	Total :	1
Régressions 2, 3, 5, 10, 11, 15, 17, 19, 20.	—	9
Souris négatives 1, 4, 6, 7, 9, 12, 13, 14, 16, 18.	—	10

La *souris* 8 étant morte avec une tumeur ulcérée, la tumeur **M** se serait éteinte à la huitième génération si nous n'avions eu à ce moment à notre disposition **M**^{5a} *souris* 14 parfaitement bien portante avec une tumeur non ulcérée du volume d'une noix; nous la sacrifions pour la greffe de la génération **M**^{6b} à partir de laquelle la greffe en série de la tumeur n'a plus offert de difficultés sérieuses.

M^{6b}. 20 souris greffées le 18 février 1909 avec **M**^{5a} souris 14.

Tumeurs **2**, **3**, **4**, **5**, **6**, **7**, **8**, **9**, **11**, **13**, **18**, **20** . . .	Total :	12
Régressions 1, 10	—	2
Souris négatives 12, 14, 15, 16, 17, 19	—	6

M^{7b}. 20 souris greffées le 4 mars 1909 avec **M**^{6b} souris 18 et 20.

Tumeurs 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, **10**, 11, 13, 14, 15, **17** . . .	—	14
Régressions 9, 12, 16, 19	—	4
Souris négatives 18, 20.	—	2

M^{8b}. 20 souris greffées le 20 mars 1909 avec **M**^{7b} souris 10 et 17.

Tumeurs **1**. **2**, 3, **4**, 8, 10, 11, **13**, 14, 20	Total :	10
Régressions 6, 9.	—	2
Souris négatives 5, 7, 12, 15, 16, 17, 18, 19.	—	8

M^{9}. 10 souris greffées le 1er avril 1909 avec **M**^{8b} souris 1, 2, 4 et 13.

Tumeurs **1**, 3, 4, **6**, 7, **8**, **9**	Total :	7
Régressions 5.	—	1
Souris négatives 2, 10.	—	2

M^{10}. 20 souris greffées le 22 avril 1909 avec **M**^{9} souris 1, 6, 8, 9.

Tumeurs 4, **13**, **15**, 17, 18, 19, **20**.	Total :	7
Régressions 1, 10, 11, 14.	—	4
Souris négatives 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 12, 16.	—	9

M^{11}. 16 souris greffées le 13 mai 1909 avec **M**^{10} souris 13, 15 et 20.

Tumeurs 1, 4, 5, 7, **9**, 11, **13**.	Total :	7
Régressions 15	—	1
Souris négatives 2, 3, 6, 8, 10, 12, 14, 16.	—	8

M^{12}. 20 souris greffées le 26 mai 1909 avec **M**^{11} souris 9 et 13.

Tumeurs 1, **8**, 13, **17** (opérée ; récidivée ; mort sans métastase viscérale), 19.	Total :	5
Régressions 3, 5, 9, 12, 15, 16, 18	—	7
Souris négatives 2, 4, 6, 7, 10, 11, 14, 20.	—	8

M[13]. 10 souris greffées le 11 juin 1909 avec **M**[12] souris 8 et 17.

Tumeurs **1**, **2**, **3**, 5, 6, **9**	Total :	6
Régressions 4	—	1
Souris négatives 7, 8, 10	—	3

M[14]. 20 souris greffées le 1er juillet 1909 avec **M**[13] souris 1, 2, 3 et 9.

Tumeurs 1, 3, **4**, 6, **7** (opérée guérie), 8, 9, 14, 18	Total :	9
Régressions 5, 11, 20	—	3
Souris négatives 2, 10, 12, 13, 15, 16, 17, 19	—	8

M[15]. 20 souris greffées le 13 juillet 1909 avec **M**[14] souris 4 et 7.

Tumeurs 2, **4**, 5, 6, 8, **9**, 11, **12**, 13, 15, **16**, 17, 18, **19**, 20.	Total :	15
Régressions 7, 10, 14	—	3
Souris négatives 1, 3	—	2

M[16]. 20 souris greffées le 24 juillet 1909 avec **M**[15] souris 4, 16 et 19.

Tumeurs 1, 2, **3**, 6, 7, 8, 9, **10** (opérée, récidivée, mort avec métastases pulmonaires), 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, **20**	Total :	16
Régressions 4, 5, 18	—	3
Souris négatives 19	—	1

M[17]. 18 souris greffées le 4 août 1909 avec **M**[16] souris 3 et 20.

Tumeurs **1**, 3, **4**, **6**, 9, 12, 13, 15, 17	Total :	9
Régressions 2, 7, 8, 10, 18	—	5
Souris négatives 5, 11, 14, 16	—	4

M[18]. 20 souris greffées le 18 août 1909 avec **M**[17] souris 1, 4 et 6.

Tumeurs **1**, **2**, **3**, 4, 5, 11, **16**, 20	Total :	8
Régressions 9, 10 15, 17, 18, 19	—	6
Souris négatives 6, 7, 8, 12, 13, 14	—	6

M[19]. 20 souris greffées le 28 août 1909 avec **M**[18] souris 1, 2 et 3.

Tumeurs **3**, 4, 7, 9, 10, **11**, 13, 16 (opérée, récidivée, morte sans métastases)	Total :	8
Régressions 12, 15, 18, 20	—	4
Souris négatives 1, 2, 5, 6, 8, 14, 17, 19	—	8

M[20]. 20 souris greffées le 9 septembre 1909 avec **M**[19] souris 3 et 11.

Tumeurs 1, 2, 3, 4, **5**, **6**, 7, 8, 10, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19	Total :	17
Régressions 9, 11, 20	—	3
Souris négatives zéro	—	0

M[21]. 20 souris greffées le 25 septembre 1909 avec **M**[20] souris 5 et 6.

Tumeurs 1, 2, 3, 4, 5, **6**, 7, 8, 10, 16, **17**, 18	Total :	12
Régressions 9, 12, 13, 14, 19, 20	—	6
Souris négatives 11, 15	—	2

M[22]. 18 souris greffées le 9 octobre 1909 avec **M**[21] souris 17.

Tumeurs 2, 3, 5, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 15, **16**, **17**, 18	Total ;	14
Régressions 14	—	1
Souris négatives 1, 4, 7	—	3

M[23]. 12 souris greffées le 22 octobre 1909 avec **M**[22] souris 16 et 17.

Tumeurs 1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, **9**, 10, **11**, 12	Total :	11
Régressions zéro	—	0
Souris négatives 6	—	1

M[24]. 12 souris greffées le 5 novembre 1909 avec **M**[23] souris 9 et 11.

Tumeurs 1, 2, 3, 4, **5**, 7, **9**, **10** (opérée; récidivée; morte avec métastases pulmonaires), 11, **12**. . . . . Total : 10
Régressions 8 . . . . . — 1
Souris négatives 6. . . . . — 1

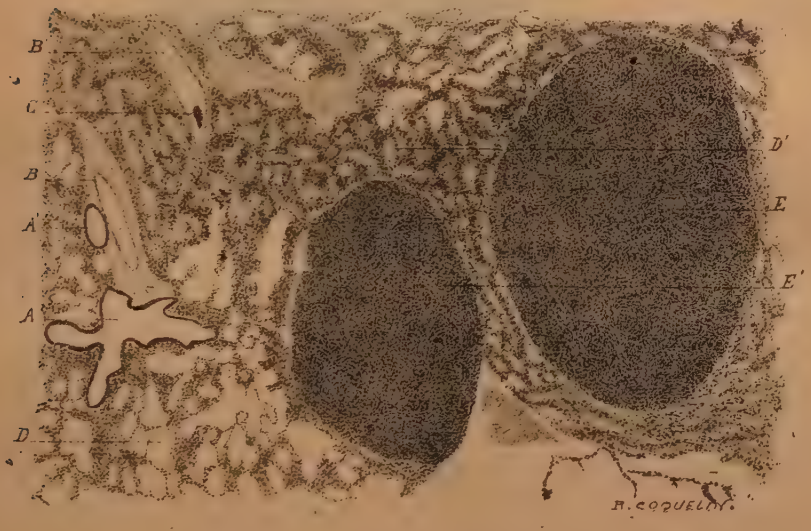


Fig. 7. — **M**[24] *Souris* 10. Animal opéré 12 jours après la greffe; récidive dans la cicatrice 15 jours après l'opération; mort avec des métastases pulmonaires un mois plus tard. Pièce d'autopsie : masses néoplasiques visibles à l'œil nu dans l'épaisseur du parenchyme pulmonaire. Ces masses ont comme la pièce opératoire et la récidive, la structure du sarcome fuso-cellulaire (*Grossissement* 23 *diamètres*) (Hématéine, Éosine-Aurantia).

A et A', bronches; — B, artère pulmonaire; — B', Rameau de l'artère pulmonaire contenant un embolus néoplasique; — C, embolus néoplasique; — D, Cavités respiratoires — D', cavités respiratoires en hépatisation rouge; — E et E', masses néoplasiques sarcomateuses.

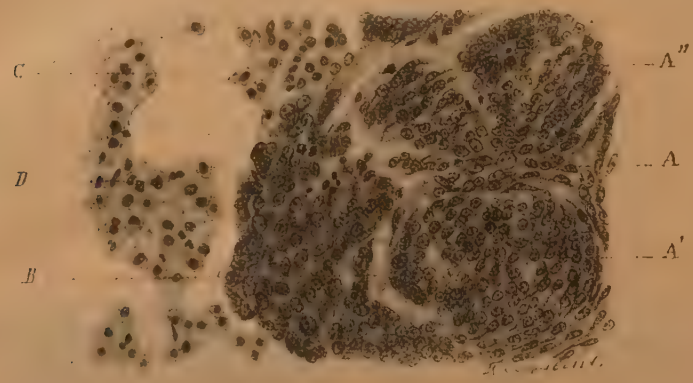


FIG. 8. — **M**[24] *Souris* 10, métastase pulmonaire. Pièce d'autopsie. Fort grossissement d'un point de la préparation représentée figure 7. (*Grossissement* 240 *diamètres*) (Hématéine, Éosine-Aurantia).

A, éléments sarcomateux fuso-cellulaires coupés en long; — A et A éléments sarcomateux fuso-cellulaires coupés obliquement et perpendiculairement; — B, vaisseau sarcomateux contenant trois hématies; — C, cavités respiratoires; — D, parois d'une alvéole pulmonaire coupée tangentiellement.

M[25]. 16 souris greffées le 19 novembre 1909, avec **M**[24] souris 5, 9 et 12.

Tumeurs **1**, 5, 6, 7, 8, 9, 12, 13, **14**, 15, 16.	Total :	11
Régressions zéro	—	0
Souris négatives 2, 3, 4, 10, 11.	—	5

M[26]. 12 souris greffées le 10 décembre 1909, avec **M**[25] souris 1.

Tumeur **1**, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, **11**, 12.	Total :	11
Régressions zéro	—	0
Souris négatives 10	—	1

M[27]. 14 souris greffées le 24 décembre 1909, avec **M**[26] souris 1 et 11.

Tumeurs 2, 3, **4**, **5**, 8, 9, 11, 12, 14.	Total :	9
Régressions 1, 6, 7, 10, 13.	—	5
Souris négatives zéro.	—	0

M[28]. 14 souris greffées le 12 janvier 1910, avec **M**[27] souris 4 et 5.

Tumeurs 1, 2, **3**, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14.	Total :	12
Régressions 5.	—	1
Souris négatives 6.	—	1

M[29] 14 souris greffées le 26 janvier 1910, avec **M**[28] souris 3.

Tumeurs 1, **2**, **3**, 5, 6, 11, 12, 13, 14.	Total :	9
Régressions 4	—	1
Souris négatives 7, 8, 9, 10.	—	4

M[30]. 12 souris greffées le 4 février 1910, avec **M**[29] souris 2 et 3.

Tumeurs **1**, **2**, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 10.	Total :	9
Régressions 11, 12.	—	2
Souris négatives 7.	—	1

M[31] 12 souris greffées le 21 février 1910, avec **M**[30] souris 1 et 2.

Tumeurs 1, **2**, 3, **4**, 5, 6, 7, 11.	Total :	8
Régressions 8, 9, 10.	—	3
Souris négatives 12.	—	1

M[32]. 12 souris greffées le 2 mars 1910, avec **M**[31] souris 2 et 4.

Tumeurs **1**, 2, 3, **7**, **8**, 9, 11, 12.	Total :	8
Régressions 4, 5, 6, 10.	—	4
Souris négatives zéro	—	0

M[33]. 12 souris greffées le 14 mars 1910, avec **M**[32] souris 1, 7 et 8.

Tumeurs **1**, 4, 6, 7, **9**, (opérée guérie) 10, **11** (opérée, récidivée, métastases pulmonaires), **12**	Total :	8
Régressions 3.	—	1
Souris négatives 2, 5, 8.	—	3

M[34]. 12 souris greffées le 1er avril 1910, avec **M**[33] souris 1, 9 et 11.

Tumeurs 1, 2, 4, **6**, 7, 8, 10, 11, **12**	Total : 9
Régressions 5, 9	— 2
Souris négatives 3	— 1

Les quatre dernières générations de la tumeur **M** (**M**[35], **M**[36], **M**[37] et **M**[38]) sont de date encore trop récente pour que nous puissions publier les résultats obtenus : une quarantaine d'animaux sont encore en vie, mais les phénomènes observés jusqu'ici sont sensiblement comparables à ceux des quatre générations précédentes, c'est-à-dire :

Tumeurs progressives amenant la mort de l'animal	60 à 80 o/o
Tumeurs régressant après un développement de trois à quatre semaines	10 à 30 o/o
Greffes négatives	10 à 20 o/o

Dix examens histologiques ont été pratiqués sur ces quatre dernières générations. La tumeur **M** conserve le type sarcome fuso-cellulaire pur.

4°. — Discussion des particularités relevées au cours de notre étude de la tumeur M.

I. — Nous nous efforcerons de montrer d'abord que la tumeur **M**, depuis la sixième génération et telle qu'elle existe à l'heure actuelle, est bien un sarcome fuso-cellulaire.

II. — Nous chercherons ensuite à étudier quelques-unes des circonstances dans lesquelles s'est produite la transformation de l'epithelioma mammaire typique de la tumeur spontanée, en sarcome fuso-cellulaire au cours des cinq premières générations.

I. — Dans sa discussion du mémoire de Lewin, Orth (1) rappelle que dans certaines inflammations chroniques le tissu conjonctif du derme peut résorber son collagène et son

(1) *Zeitschrift fur Krebsforschung*, Band VI, Heft 2. 1908. p. 431. conteste la réalité du sarcome dans les tumeurs conjonctives de cet auteur.

élastine, et proliférer selon le type fuso-cellulaire sans qu'il y ait pour cela formation néoplasique. C'est le phénomène que Dominici a décrit sous le nom de métaplasie inflammatoire para-embryonnaire du derme : les tumeurs conjonctives apparues au cours des greffes en séries de tumeurs épithéliales ne seraient que des réactions inflammatoires chroniques, des granulomes proliférant autour de vestiges épithéliaux du greffon.

Il est certes difficile, dans l'état actuel de nos connaissances d'établir une ligne de démarcation précise, entre les métaplasies inflammatoires et les néoplasies conjonctives, mais si on prend des cas typiques, la tâche est plus aisée : les lésions inflammatoires sont toujours marquées par un processus complexe qui se traduit morphologiquement par une structure complexe ; quelle que soit l'intensité de la prolifération métaplasique, on ne l'observe jamais à l'état de pureté, elle est associée à d'autres phénomènes : congestion, diapédèse, phagocytose, formations nodulaires, réaction de défense des tissus voisins.

Au contraire le processus néoplasique est simple ; tant qu'il n'y a pas ulcération, et par suite association secondaire de phénomènes inflammatoires, la tumeur est formée d'éléments de même type en prolifération plus ou moins active ; elle est homogène, il n'y a ni phénomènes vasculaires, ni afflux de cellules migratrices, ni groupements cellulaires spécifiques. Les tissus voisins sont refoulés ou détruits, mais ne présentent aucune modification de structure traduisant leur lutte contre les éléments pathologiques.

Si l'on accepte ces critères, *la tumeur* **M** *à partir de la* 6e *génération est un néoplasme conjonctif et non un granulome.*

Pouvons-nous affirmer la *malignité* de cette tumeur ?

La malignité se traduit par un ensemble de caractères cliniques et anatomiques :

Cliniquement c'est la prolifération continue et indéfinie amenant la mort de l'animal par cachexie, et la récidive fréquente après ablation chirurgicale en apparence complète.

Anatomiquement, c'est l'envahissement destructif des tissus

voisins, les métastases, les caractères cytologiques de multiplication désordonnée et de monstruosité.

Nous retrouvons tous ces caractères dans la tumeur **M**.

Nous laissons de côté momentanément les souris chez lesquelles le greffon ne s'est pas développé, et celles chez lesquelles il s'est résorbé après un début de prolifération. Il s'agit là de phénomènes d'immunité spontanée que l'on observe à des degrés divers dans tous les néoplasmes cultivés par la greffe en série, et qui tiennent au moins autant à l'organisme individuel des animaux greffés qu'à la nature même de la tumeur.

En ne tenant compte que des générations $\mathbf{M}^{6}$ à $\mathbf{M}^{34}$ nous voyons que chez 250 souris la tumeur a progressivement évolué amenant *la cachexie et la mort* des animaux. Au moment de la mort, la masse néoplasique n'était jamais inférieure au volume d'une petite noix, elle atteignait souvent et dépassait même parfois le volume et le poids de l'animal. C'est ainsi qu'à l'autopsie de $\mathbf{M}^{5}$ *souris* 9 la tumeur pesait 28 grammes alors que le reste de l'animal en pesait 19, et qu'à l'autopsie de $\mathbf{M}^{26}$ *souris* 5, la tumeur pesait 32 grammes et le reste de l'animal 20.

Sur huit souris opérées de leurs tumeurs 2 à 3 semaines après la greffe et ayant survécu plus de quinze jours à l'intervention chirurgicale, chez trois seulement nous avons obtenu une guérison vérifiée anatomiquement $\mathbf{M}^{6}$ *souris* 17, $\mathbf{M}^{7}$ *souris* 15, et $\mathbf{M}^{14}$ *souris* 7. Chez les cinq autres ($\mathbf{M}^{12}$ *souris* 17, $\mathbf{M}^{16}$ *souris* 10, $\mathbf{M}^{19}$ *souris* 16, $\mathbf{M}^{24}$ *souris* 10, $\mathbf{M}^{33}$ *souris* 11) nous avons observé une *récidive* dans la cicatrice, au bout d'un laps de temps variant de 10 jours à trois semaines.

Au point de vue anatomique, sur les examens histologiques de 73 tumeurs appartenant à toutes les générations de $\mathbf{M}^{6}$ à $\mathbf{M}^{34}$, nous avons toujours trouvé l'*envahissement destructif* du derme d'une part, des muscles pectoraux et abdominaux d'autre part. Chaque fois qu'il s'agissait de tumeurs ayant amené spontanément par leur prolifération la mort de l'animal, l'infiltration néoplasique de la peau avait produit l'ulcération. Dix fois la tumeur avait franchi le péritoine, et végétait dans la cavité

abdominale. Une fois elle avait franchi la plèvre et faisait saillie dans la cavité thoracique.

Nous n'avons jamais constaté de *métastases visibles à l'œil nu*, à l'autopsie de souris qui n'avaient subi aucun traitement, mais nous en avons rencontré trois fois chez nos huit opérées (1) **M**^{16} *souris* 10, **M**^{24} *souris* 10, **M**^{33} *souris* 11).

Dans ces trois cas, il s'agissait de métastases pulmonaires multiples avec nombreux noyaux métastatiques variant du volume d'une tête d'épingle à celui d'un petit pois. Sur les coupes histologiques à côté de ces gros nodules, on en trouve de plus petits (cf. fig. 7 et 8) qui montrent les étapes du processus.

D'abord intravasculaires, fixées à la paroi des rameaux de l'artère pulmonaire où elles sont arrivées à la faveur d'une embolie, les cellules néoplasiques ne tardent pas à envahir en les détruisant les tuniques des vaisseaux, et à proliférer dans le parenchyme voisin ; elles conservent partout le type fuso-cellulaire qu'elles présentaient dans la tumeur principale.

Le fait d'avoir trouvé des métastases incontestables dans la tumeur **M** nous paraît d'autant plus intéressant qu'à notre connaissance, seul jusqu'ici, Haaland (*loc. cit.*, p. 249) a observé des métastases dans un sarcome apparaissant au cours des greffes sériées d'une tumeur épithéliale spontanée. Ehrlich et Apolant disent précisément n'en avoir jamais trouvé au cours des très nombreuses autopsies qu'ils ont pratiquées de leurs trois sarcomes (2).

Au point de vue cytologique nous devons reconnaître que les innombrables figures de karyokinèse et surtout les monstruosités (noyaux bourgeonnants) qui donnent un caractère de malignité si prononcé aux éléments conjonctifs des générations de

(1) Cette fréquence des métastases macroscopiques à l'autopsie des souris opérées dont les tumeurs avaient récidivé, contrastant avec l'absence de ces métastases chez les animaux non opérés, nous a conduit à penser qu'il pourrait y avoir un lien entre les deux phénomènes. Nous avons entrepris des recherches systématiques dans ce sens avec la Tumeur F. Ces recherches font l'objet du chapitre suivant.

(2) *Arbeiten aus dem Königlichen Institut für experimentelle Therapie*, Heft I, Iena, 1906, p. 58.

transition $\mathbf{M}^3$ à $\mathbf{M}^5$ (Cf. fig. 5), sont beaucoup plus rares à partir du moment où la tumeur a définitivement pris le type fuso-cellulaire, mais il n'est pas de préparations de tumeurs jeunes ou de périphérie de grosses tumeurs qui ne renferment quelques-unes de ces images histologiques. Enfin le néoplasme n'emprunte pas de stroma aux tissus qu'il envahit et détruit ; il édifie ses propres vaisseaux, et les conduits dans lesquels circule le sang sont limités par les cellules sarcomateuses elles-mêmes, sans qu'il y ait formation d'endothélium ni de périthélium différenciés. Les cellules fusiformes se disposent en tourbillons autour de ces axes vasculaires qui paraissent ordonner en nombre de points l'architecture des grosses masses néoplasiques.

II. Si l'on admet que la tumeur **M** depuis la 6e génération est bien un sarcome fuso-cellulaire, il est intéressant de rechercher dans quelles circonstances est apparue cette forme néoplasique, puisque la tumeur spontanée dont elle dérive présentait la structure d'un épithélioma kystique de la mamelle. Nous nous bornerons à examiner quelques points qui ont suscité des controverses dans les cas de variations morphologiques antérieurement publiés par les auteurs, ou qui nous paraissent particulièrement saillants dans l'histoire de la tumeur **M** :

1°) Nature de la tumeur spontanée.

2°) Rapports des variations morphologiques de la tumeur avec les variations de virulence.

3°) Importance de la récidive comme facteur de variation morphologique.

4°) Nature des métastases pendant la période de transition.

5°) Hypothèses sur l'histogénèse des éléments sarcomateux.

1° Nombre d'auteurs, ne voulant pas admettre pour des raisons de doctrine la possibilité d'une filiation quelconque entre un épithélioma et un sarcome, ont prétendu que si les observateurs avaient cru rencontrer des faits semblables, c'est qu'ils avaient

méconnu la nature véritable de la tumeur spontanée dont dérivaient les variations morphologiques par eux décrites, et que le soi-disant epithelioma était en réalité une tumeur mixte, un « *carcinoma sarcomatodes* » où, dès l'origine, des éléments conjonctifs malins étaient mêlés à des éléments épithéliaux malins.

Nous ne croyons pas que cette objection puisse s'appliquer à la tumeur **M**, étant donnée la structure de la tumeur spontanée, et surtout les modifications qu'elle a présentées dans les deux premières générations purement épithéliales : la structure de la tumeur spontanée telle que nous la représentons (fig. 1 et 2) est celle de l'epithelioma mammaire kystique, le plus fréquent des néoplasmes primitifs chez la souris, celui dont dérivent la plupart des tumeurs épithéliales entretenues par la greffe dans les laboratoires. Le stroma de cette tumeur est assez abondant, mais il est exclusivement formé de tissu conjonctif riche en collagène et en élastine, pourvu de vaisseaux normaux, ne contenant que de rares cellules conjonctives à protoplasma très réduit. Nulle part dans ce stroma de signes de prolifération, tandis qu'au contraire les kystes sont envahis par le bourgeonnement de l'épithélium pariétal. Mais le fait qui nous paraît le plus remarquable, c'est que le stroma qui conserve les caractères que nous venons de décrire chez $\mathbf{M}^{2a}$ *souris* 3, tumeur dont les essais de transplantation restent négatifs, loin de croître dans la récidive de la *souris* $\mathbf{M}^{1}$ qui va fournir la souche de toutes les générations ultérieures, s'y montre considérablement réduit. Bien plus, comme le montre la figure 3, chez $\mathbf{M}^{2n}$ *souris* 7 qui fournit le greffon d'où naîtra la première tumeur mixte, à un faible grossissement le stroma semble avoir disparu, et il faut un examen attentif pour apercevoir la grêle charpente conjonctivo-vasculaire qui soutient les masses épithéliales.

2° Le rapport des variations morphologiques de la tumeur avec les variations de virulence semble différer dans les observations jusqu'ici rapportées : tandis qu'Ehrlich et Apolant ne constatent aucune diminution de virulence au moment où les

tumeurs épithéliales se transforment en tumeurs mixtes et en sarcomes, et voient au contraire l'énergie de prolifération de leurs tumeurs croître progressivement avec chaque génération nouvelle, jusqu'à atteindre (*sarcome sieben*) une intensité jusqu'alors inconnue dans les néoplasmes entretenus par la greffe dans les laboratoires : Haaland et Stahr, au contraire, voient apparaître les variations morphologiques dans des séries où le pourcentage des cas positifs est faible, et où la résorption spontanée tardive des tumeurs est fréquente.

L'observation de la tumeur **M** rapproche ce néoplasme plutôt des tumeurs étudiées par Haaland et Stahr que de celles décrites par Ehrlich et Apolant : dans les six premières générations pendant lesquelles se produit la variation morphologique, le pourcentage des greffes positives est faible, les régressions et les greffes négatives sont nombreuses.

Dans $\mathbf{M}^{2a}$ nous trouvons : Tumeurs, 14 pour 100. Régressions, 14 pour 100. Greffes négatives, 72 pour 100.

Dans $\mathbf{M}^{2b}$ nous trouvons : Tumeurs, 22 pour 100. Régressions, 0. Greffes négatives, 78 pour 100.

Dans $\mathbf{M}^{3}$ nous trouvons : Tumeurs, 13 pour 100. Régressions, 0. Greffes négatives, 87 pour 100.

Dans $\mathbf{M}^{4}$ nous trouvons : Tumeurs, 50 pour 100. Régressions, 0. Greffes négatives, 50 pour 100.

Dans $\mathbf{M}^{5}$ nous trouvons : Tumeurs, 25 pour 100. Régressions, 65 pour 100. Greffes négatives, 10 pour 100.

Dans $\mathbf{M}^{6}$ nous trouvons : Tumeurs, 30 pour 100. Régressions, 70 pour 100. Greffes négatives, 0.

Une fois la tumeur **M** définitivement fixée dans le type sarcome fuso-cellulaire, la virulence semble au contraire augmenter rapidement et dans la génération $\mathbf{M}^{9}$ nous trouvons : Tumeurs, 70 pour 100. Régressions, 10 pour 100. Greffes négatives, 20 pour 100.

Ce pourcentage qui a d'ailleurs subi quelques légères fluctuations dans les générations ultérieures, ne s'est pas encore sensiblement amélioré, et dans les générations les plus récen-

tes nous avons encore observé et des greffes négatives, et des phénomènes de régression.

3° La plupart des expérimentateurs sacrifient les souris dont les tumeurs sont destinées à fournir la masse nécessaire pour la greffe de la génération suivante. Ils n'ont guère ainsi eu l'occasion d'étudier les modifications de structure que pouvaient présenter le néoplasme chez le même animal après ablation et récidive plus ou moins différée.

Cependant Haaland (*loc. cit.*, p. 256) dit avoir opéré six fois la tumeur spontanée qu'il a étudiée, et avoir constaté à chaque récidive la même structure épithéliale que lors de la première opération. Pendant l'évolution de ces récidives, les greffons prélevés lors des premières interventions proliféraient sur quatre générations successives : Dans une série du 3e passage et dans une du 4e, apparaissaient des cellules sarcomateuses dans le stroma. Il en conclut que la réaction individuelle des animaux greffés joue un rôle plus important dans la variation morphologique, que la nature et l'évolution propre de la tumeur elle-même.

Nous avons observé un phénomène différent dans la tumeur **M**. Dans la première et la quatrième génération, la souris qui a fourni la greffe a été opérée deux fois, et chaque fois la pièce opératoire a servi à l'étude histologique aussi bien qu'à la préparation de la masse d'injection. Les deux fois nous avons trouvé une différence dans la structure de la tumeur primitive et dans celle de la récidive.

Chez **M**^{1} (*tumeur spontanée*), la tumeur primitive était comme nous l'avons vu un epithelioma kystique ; dans la récidive, les kystes ont presque entièrement disparu, les acini eux-mêmes sont rares, et la presque totalité du néoplasme est formée de travées épithéliales pleines atypiques, au milieu d'un stroma grêle.

Chez **M**^{1} *souris* 4, la tumeur primitive était mixte, epithelioma atypique avec stroma sarcomateux ; dans la récidive on ne trouve plus que du sarcome fuso-cellulaire pur.

Ainsi chez ces deux animaux la récidive s'est montrée favorable à l'évolution atypique d'un néoplasme épithélial dans le premier cas ; à l'élimination des éléments épithéliaux d'une tumeur mixte au profit des éléments sarcomateux dans le second cas.

Il ne s'agit sans doute là que d'un fait particulier, car nous avons par la suite presque toujours observé, comme les autres auteurs, une identité de structure entre la tumeur primitive et la récidive des souris opérées, et cela non seulement avec la tumeur **M**, mais encore avec les autres tumeurs entretenues par greffe au laboratoire.

Mais, nous pensons que ces variations morphologiques de la tumeur **M** chez le même animal à la suite d'une intervention chirurgicale suivie de récidive, devaient être rapportées ici, d'autant qu'elles se sont produites dans des tumeurs choisies comme greffons, et ont pu par suite jouer un rôle dans la mutation définitive du type histologique du néoplasme.

Aussi bien des faits analogues semblent avoir été observés chez l'homme : C'est ainsi que Schmorl, dans une communication privée faite à Apolant, et rapportée par cet auteur (1), cite le cas d'un malade opéré deux fois par Thiersch pour un néoplasme du corps thyroïde. A la première opération le chirurgien enlève une tumeur primitive, qui présente la structure d'un epithelioma thyroïdien typique, Schmorl emploie même le terme adénome, mais ce terme n'exclut pas, pour les histologistes allemands, le facteur malignité.

La tumeur récidive rapidement *in situ*, et à la seconde opération on trouve à côté des régions présentant la même structure que la tumeur primitive, des zones d'epithelioma atypique formées de travées cellulaires pleines, au milieu d'un stroma conjonctif en partie normal, en partie riche en cellules, et rappelant la structure du sarcome (*carcinoma sarcomatodes*).

Après la seconde opération, récidive locale atteignant rapi-

(1) *Arbeiten aus den Königlichen Institut für experimentelle Therapie*, Heft I, p. 49.

dement le volume d'une tête d'enfant. Signes de généralisation. Mort dans la cachexie.

A l'autopsie, toutes les masses néoplasiques sont formées de sarcome pur sans vestiges épithéliaux.

4° Nous avons vu qu'à partir de la 6e génération, les métastases viscérales observées dans la tumeur **M** présentaient uniformément comme les tumeurs primitives la structure du sarcome fuso-cellulaire. Il nous paraît intéressant d'étudier la structure des *métastases viscérales, pendant la période de variation morphologique de la tumeur.*

Nous avons rencontré des métastases visibles à l'œil nu chez nos deux opérées **M**^{1} et **M**^{4} *souris* 4 : Grosses masses pulmonaires, vertébrales et ganglionnaires chez **M**^{1} ; grosses masses pulmonaires et petits nodules hépatiques (grain de mil) chez **M**^{4} *souris* 4. Les unes et les autres différaient par leur structure des volumineuses récidives cutanées et pariétales prélevées à l'autopsie.

C'est ainsi que chez **M**^{1} toutes les métastases présentent une ordination acineuse des éléments néoplasiques ; c'est un epithelioma mammaire typique, moins riche en dilatations kystiques que la tumeur spontanée, mais beaucoup moins atypique que la récidive pariétale, qui, comme nous venons de le voir, a la structure d'un carcinome.

Chez **M**^{4}, *souris* 4, tandis que la tumeur prélevée opératoirement était une tumeur mixte, les noyaux pulmonaires présentent la structure d'un epithelioma acineux, les nodules hépatiques reproduisent la tumeur mixte, la récidive pariétale est formée de sarcome polymorphe pur.

Tout se passe donc comme si l'examen des diverses pièces prélevées à l'autopsie nous permettait d'étudier simultanément les diverses étapes de l'évolution de la tumeur.

Chez **M**^{4}, les divers noyaux métastatiques dérivent probablement de cellules émigrées avant la première opération ; ils reproduisent le type que la tumeur présentait alors, tandis que la

récidive pariétale modifiée par les deux interventions, a évolué vers l'atypie.

Chez **M**[1] *souris* 4 le processus est plus net encore : les noyaux pulmonaires, de beaucoup plus volumineux que les autres métastases, sont sans doute de date plus ancienne, et dérivent d'éléments détachés de la tumeur sous-cutanée dès le début de son développement, à une période où les cellules épithéliomateuses étaient prépondérantes par leur nombre et leur virulence; seules en effet ces cellules ont colonisé dans le poumon.

Les nodules hépatiques plus petits, sont probablement plus tardifs : ils doivent dériver des cellules émigrées à l'époque de l'opération, ils ont en effet la structure mixte de la tumeur opératoire. La récidive pariétale purement sarcomateuse n'a pas encore fourni de colonisations macroscopiques.

Nous ne connaissons pas de faits humains identiques, mais des cas de métastases ne reproduisant qu'un des éléments d'une tumeur mixte ont été observés chez l'homme : c'est ainsi que Liepmann (1), a vu un « *Carcinoma sarcomatodes* » fournir des métastases purement sarcomateuses. Nous avons étudié nous-même chez un malade de Bicêtre, une tumeur mixte du foie dont les diverses métastases présentaient: les unes, une structure complexe analogue à celle de la tumeur principale, les autres une structure simplifiée, épithélioma pur, sarcome pur et même chondrome pur. Nous nous proposons d'ailleurs de donner les détails de cette observation dans un travail ultérieur.

5° Les hypothèses émises sur l'histogenèse des éléments sarcomateux au cours de variations morphologiques de tumeurs épithéliales transplantées en séries par la greffe sont peu nombreuses. Si l'on élimine, pour les raisons que nous avons indiquées, la présence d'éléments conjonctifs malins dans la tumeur spontanée originelle il faut admettre :

(1) *Zeitschrift fur Krebsforschung*, Band III, Heft 2.

Ou bien qu'il s'agit d'un pur hasard : un *sarcome spontané* venant se développer au point précis où l'on a implanté le greffon épithélial, chez le premier animal où la tumeur prend une structure mixte.

Ou bien que les cellules épithéliomateuses se transforment en cellules sarcomateuses, qu'il y a *métaplasie* au sens propre du mot.

Ou bien que le *stroma conjonctif* de la tumeur épithéliale devient à un certain moment susceptible de greffe, et *subit une évolution maligne*.

— L'hypothèse de coïncidence entre le développement d'une greffe et celui d'un *sarcome spontané* au même point, nous paraît peu vraisemblable, étant donné la rareté extrême des sarcomes spontanés chez la souris.

Nous n'en connaissons à l'heure actuelle que trois cas : celui de Jensen, celui d'Ehrlich et d'Apolant, celui de Murray, encore ce dernier est-il un ostéo-chondro-sarcome.

Aussi bien, au dire des auteurs, ces tumeurs se sont montrées très peu virulentes lors des premiers passages, et auraient sans doute mal supporté la concurrence vitale avec des éléments néoplasiques épithéliaux déjà entrainés à la transplantation par deux greffes successives. Enfin l'étude histologique des premières tumeurs mixtes de notre cas **M** montre que les éléments sarcomateux sont dès le début intimement mêlés aux éléments épithéliaux; s'il s'agissait de développement simultané de deux néoplasies distinctes on trouverait probablement au contraire, deux masses néoplasiques simplement accolées, avec interpénétration plus ou moins marquée aux points de contact.

— L'hypothèse de la *métaplasie* des éléments épithéliaux malins en éléments conjonctifs malins au cours des transplantations successives, a généralement rencontré peu de faveur. Cependant Apolant dans une communication à la Société de Pathologie de Kiel (23 avril 1908) montre que dans certaines tumeurs mixtes, on trouve à la périphérie des travées épithéliales, des cellules allongées qui ont certains caractères morphologiques propres

aux éléments épithéliaux, d'autres propres aux éléments conjonctifs, si bien que pour une cellule déterminée il est parfois impossible de savoir si elle appartient à l'une ou l'autre espèce de tissu. Haaland (*loc. cit.*, p. 230) rapporte et figure en d'admirables planches des faits analogues.

Nous avons rencontré nous-même semblables images de transition dont nous n'avons pu préciser le diagnostic cytologique quel que soit le grossissement et la coloration employée chez **M**^{3} *souris* 5 (cf. fig. 4 D) et **M**^{5b} *souris* 13. Mais nous serions plutôt enclins à interpréter avec Haaland ces images de transition, non comme des figures de métaplasie des cellules épithéliales, mais comme des altérations mécaniques de ces éléments, dues à l'envahissement et à la dissociation de certaines travées épithéliales à leur périphérie, par les cellules sarcomateuses du stroma.

— *L'évolution maligne de la charpente conjonctivo-vasculaire de la tumeur épithéliale au cours de la greffe*, nous paraît l'hypothèse la plus vraisemblable à l'heure actuelle. Elle a d'ailleurs été généralement admise par les auteurs qui ont étudié la question.

Quels sont les facteurs de cette évolution ?

Haaland qui, comme Stahr et nous-même, a observé l'apparition du sarcome à une période de faible virulence de la tumeur, où les régressions spontanées étaient fréquentes, se demande si la dégénérescence des masses greffées et la résorption par le tissu conjonctif de l'hôte des produits solubles mis en liberté par cette dégénérescence, ne pouvait provoquer une réaction du tissu conjonctif et produire son hyperplasie, puis sa néoplasie : le stroma irrité deviendrait granulome, le granulome transplanté, deviendrait sarcome. Stahr va même jusqu'à penser que si au lieu de choisir comme matériel de greffe les parties vivaces et d'apparence vitreuse dans les tumeurs, on employait systématiquement à cet effet les parties dégénérées, le nombre des cas de variations morphologiques au cours de la greffe serait considérablement accru.

Nous ne croyons pas que cette explication puisse s'appliquer à la tumeur **M**. Grâce au faible pourcentage des premières séries, nous avons pu étudier la structure des tumeurs de toutes les souris positives, depuis l'origine purement épithéliale jusqu'à la sixième génération purement sarcomateuse (cf. Tableau). Dans tous ces examens, nous n'avons trouvé de réaction conjonctive du type granulome que dans les tumeurs ulcérées ; or tous les greffons ont été empruntés à des tumeurs revêtues de téguments sains, et ont été prélevés dans les parties vivaces du néoplasme. Une seule greffe fait exception à cette règle : pour obtenir la seconde génération $\mathbf{M}^{2b}$, nous avons dû nous servir de la récidive ulcérée de $\mathbf{M}^{1}$; mais dans cette récidive nous n'avons utilisé que des fragments prélevés à distance de la surface ulcérée, après stérilisation de cette surface au thermocautère ; et d'ailleurs les deux souris positives de $\mathbf{M}^{2b}$ ont eu des tumeurs purement épithéliales avec stroma grêle sans aucune réaction hyperplasique.

Nous constatons subitement dans la génération $\mathbf{M}^{3}$ une métamorphose du stroma. Ce phénomène n'est pas sans analogie avec celui que les botanistes depuis Mendel, décrivent sous le nom de « *variation brusque* ». Ces variations brusques donnent lieu en une seule génération à des modifications morphologiques bien plus fixes que celles que l'on peut obtenir par la sélection sexuelle et l'application prolongée des méthodes darwiniennes. Le mécanisme de ce phénomène spontané est encore inconnu.

Nous ne sommes guère plus avancés dans l'explication des variations morphologiques des tumeurs : nous ne pouvons avec les données actuelles faire le départ dans le phénomène, du facteur néoplasme greffé, et du facteur hôte de passage ; nous ne pourrions émettre que comme de pures vues de l'esprit des hypothèses relatives à l'origine chimique, cytologique ou parasitaire des réactions.

Le fait qui nous paraît acquis, c'est que dans la tumeur **M** (epithelioma mammaire de la souris) nous voyons apparaître dans le stroma, au cours de la greffe une variation morpholo-

gique brusque, après laquelle tous les néoplasmes issus de la tumeur modifiée contiennent des éléments sarcomateux. Sarcome et épithélioma coexistent d'abord, formant des tumeurs mixtes. Mais l'élément conjonctif malin plus vivace finit par supplanter complètement l'élément épithélial malin au cours des transplantations successives, et se perpétue sous forme de sarcome pur fuso-cellulaire.

CHAPITRE III

FRÉQUENCE DES MÉTASTASES VISCÉRALES CHEZ LES SOURIS CANCÉREUSES APRÈS ABLATION CHIRURGICALE DE LEUR TUMEUR.

Tous ceux qui se sont occupés des tumeurs mammaires de la souris, ont signalé la rareté des métastases viscérales dans ces tumeurs. Quelques auteurs ont même voulu, au début, faire de cette rareté un argument pour contester la malignité du cancer de la souris et son homologie avec les tumeurs malignes humaines.

Haaland (1), coupant en série les poumons de souris ayant spontanément succombé au développement de volumineux néoplasmes (tumeur Jensen et tumeur Borrel), a montré qu'il était presque toujours possible de déceler dans ces organes l'existence d'embolies cancéreuses microscopiques : cellules épithélioma-teuses isolées ou agminées en groupes de quelques éléments. On a généralement conclu depuis ces recherches que si l'on n'observait pas de métastases macroscopiques chez la souris, c'est que les tumeurs étaient devenues trop virulentes par les greffes successives; que l'essaim néoplasique avait bien quitté son lieu d'origine, mais n'avait pas encore eu le temps de coloniser lorsque le développement de la tumeur primitive faisait déjà succomber l'animal. Quelques cas de métastases macroscopiques chez des souris atteintes de tumeurs spontanées venaient confirmer l'hypothèse.

Au cours de notre étude de la tumeur **M** nous avons observé

(1) Haaland, Les tumeurs de la souris, *Annales de l'Institut Pasteur*, 1905, pp. 172 et 184.

plusieurs fois à l'autopsie, des noyaux viscéraux néoplasiques, visibles à l'œil nu. Nous avons remarqué que chacune des souris qui avait présenté ces métastases, avait été opérée. Frappés de ce fait, nous avons examiné à ce point de vue, tous nos protocoles d'autopsie de la tumeur **M**. Sur 145 animaux non traités dont l'examen viscéral a été pratiqué après la mort, nous n'avons pas une seul fois observé de métastases visibles à l'œil nu. Au contraire, sur 11 animaux opérés de leur tumeur, ayant présenté une récidive dans la cicatrice, et ayant survécu plusieurs semaines à cette récidive, nous en avons trouvé cinq fois.

Pensant qu'il pouvait y avoir dans ces phénomènes plus qu'une simple coïncidence, nous nous sommes proposé de rechercher systématiquement si l'intervention chirurgicale, jouait un rôle dans le développement des métastases viscérales chez la souris.

La tumeur **M**, avec ses cas négatifs et ses régressions fréquentes, n'était guère favorable à cette étude. Nous avons employé à cet effet la tumeur **F** dont les greffes sont toujours positives, et chez laquelle nous n'avons jamais observé de régressions spontanées.

La nature épithéliale de cette tumeur, écarte toute discussion sur une confusion possible entre un noyau métastatique, et un nodule inflammatoire, nodules fréquents et souvent volumineux dans les viscères de souris mortes après une longue période d'ulcération de leurs néoplasmes, et de cachexie.

Depuis octobre 1908 plus de 400 souris non traitées ont succombé au développement de la tumeur **F**. Au moment de la mort le poids de la tumeur atteint souvent ou même dépasse celui du reste de l'animal. Sur ces 400 animaux nous avons relevé 230 fois le protocole d'autopsie et observé seulement 2 fois des métastases viscérales macroscopiques.

Nous n'avons pas pratiqué systématiquement l'examen histologique des viscères, mais nous l'avons fait à maintes reprises, et souvent trouvé des métastases microscopiques surtout dans le poumon. Nous reproduisons (fig. 9, 10 et 11) des nodules de ce type.

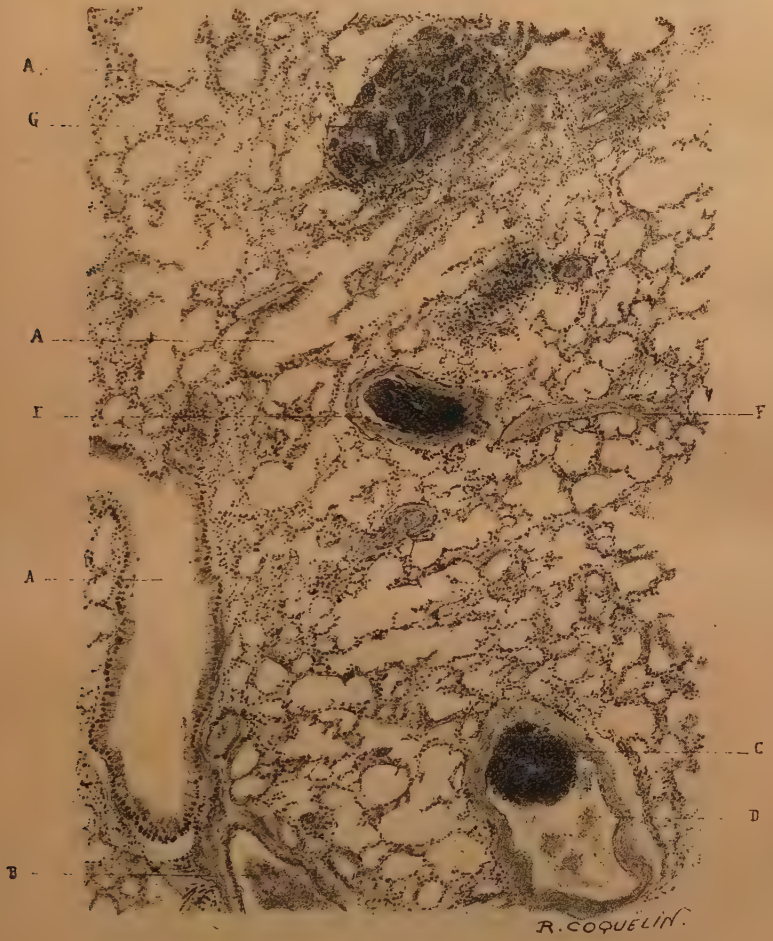


Fig. 9. — (*Grossissement* 55 *diamètres*). Métastases pulmonaires *microscopiques*, chez une souris ayant succombé au développement d'un épithélioma mammaire greffé sous la peau de l'aisselle, un mois après la greffe. (Tumeur **F**. 20e passage). Aucune intervention chirurgicale.

A, bronche; — B, artère pulmonaire; — C, amas de cellules néoplasiques fixées à l'endartère d'une bronche de l'artère pulmonaire; — D, sang circulant dans la partie non thrombosée de la lumière vasculaire; E, rameau de l'artère pulmonaire presque entièrement oblitéré par un nodule néoplasique; — F, veine pulmonaire; G, nodule néoplasique développé dans le parenchyme.

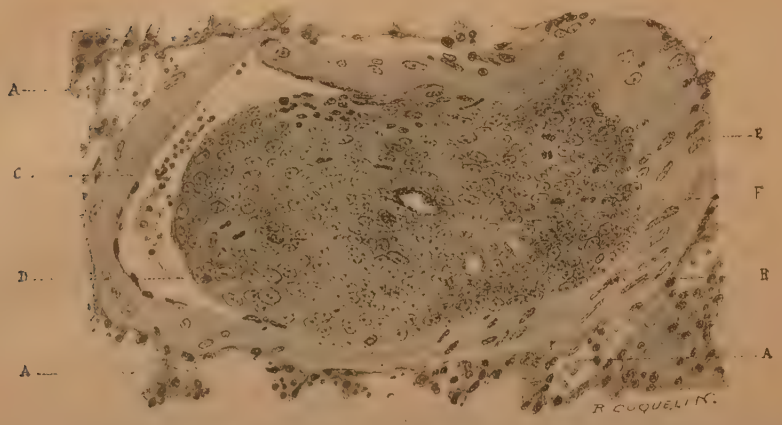


FIG. 10. — (*Grossissement* 317 *diamètres*). Branche de l'artère pulmonaire presque entièrement oblitérée par un nodule néoplasique. Fort grossissement du point E de la figure 9.

A. alvéoles pulmonaires; — B, parois musculaires de l'artère; — C, hématies et leucocytes circulant librement dans l'étroit chenal que le thrombus néoplasique laisse au cours du sang; — D, cellules épithéliomateuses atypiques; — E, figures de division cellulaire; — F, néo-capillaire montrant l'organisation du thrombus et l'édification d'un stroma dans le noyau métastatique.

FIG. 11. — (*Grossissement* 317 *diamètres*). Métastase néoplasique microscopique développée dans le parenchyme pulmonaire. Fort grossissement du point G de la figure 9.

A, travées de cellules épithéliomateuses atypiques; — B, capillaire du stroma; — C, alvéole pulmonaire.

Technique.

Nous avons pratiqué 55 ablations chirurgicales de tumeur **F** entre le 10e et le 15e jour après la greffe.

Ces interventions sont assez délicates : un petit fragment de tumeur est greffé sous la peau à l'aide d'une pipette stérile introduite au voisinage de l'aine et poussée jusqu'à l'aisselle ; mais dès le 10e jour le néoplasme a presque toujours déjà envahi les muscles sous-jacents, et adhère parfois aux paquets vasculo-nerveux voisins. Lorsque le greffon s'est fixé dans l'aisselle ou au cou, l'axillaire ou la carotide sont le plus souvent englobées par la tumeur, et les animaux peuvent succomber à l'hémorragie. Lorsque le greffon a pris au contraire son développement au niveau de la paroi abdominale, les muscles de l'abdomen sont presque toujours infiltrés et doivent être réséqués sur une assez grande étendue ; nous avons dans ces conditions perdu nombre de souris par éventration secondaire.

Résultats.

Sur nos 55 opérées nous en avons ainsi perdu 31 soit au cours même de l'intervention, soit dans les cinq jours qui ont suivi.

Il nous reste donc à étudier 24 animaux dont la guérison opératoire a été complète. Nous les répartirons en trois groupes :

1° *Guérison définitive.*

2° *Récidive.* Mort tardive due aux progrès de la nouvelle tumeur.

Pas de métastases macroscopiques à l'autopsie.

3° *Récidive.* Mort tardive due aux progrès de la nouvelle tumeur.

Métastases visibles à l'œil nu à l'autopsie.

1° *Guérison définitive* (6 animaux).

Souris 1 (8e *passage*).

10 novembre 1908. — *Greffe* à la pipette introduite à l'aine droite et poussée jusque dans l'aisselle.

23. — Deux petits nodules abdominaux du volume d'un grain de blé chacun.

1er décembre. — *Opération radicale*. Les deux nodules ont fusionné en une seule masse du volume d'une noisette. La tumeur adhère à la peau et infiltre les muscles de la paroi abdominale, sans envahir le péritoine. Résection large cutanée et musculaire. Suture en un plan aux agrafes Michel.

7 décembre. — Cicatrice cutanée parfaite; on enlève les agrafes. — L'animal est revu régulièrement une fois chaque semaine, et ne présente aucune récidive appréciable à l'œil nu.

25 janvier 1910. — L'animal est sacrifié en parfaite santé, 15 mois après la greffe. Aucune récidive ni métastase macroscopique. La cicatrice *examinée histologiquement* ne contient aucune cellule néoplasique.

Souris 2 (12e *passage*).

9 février 1909. — *Greffe* à la pipette introduite à l'aine droite et poussée jusque dans l'aisselle.

16. — Un petit nodule (grain de mil) au niveau du grand pectoral droit.

25. — Le nodule atteint le volume d'un haricot.

28. — *Opération radicale*. La tumeur (gros haricot) infiltre la peau et envahit la couche superficielle du grand pectoral. Résection totale du muscle. Ablation large de la tumeur et des téguments qui l'entourent.

Suture en un plan aux agrafes Michel.

2 mars. — Cicatrice cutanée parfaite, on enlève les agrafes.

— L'animal est revu régulièrement une fois chaque semaine. Aucune récidive appréciable à l'œil nu.

24 mai. — L'animal est sacrifié en parfaite santé 3 mois 1/2 après la greffe. Pas de récidive ni de métastase macroscopiques.

Souris 3. (12e *passage*).

9 février 1909. — *Greffe* à la pipette, introduite à l'aine droite et poussée jusque dans l'aisselle.

16. — Un petit nodule (grain de blé) dans l'aisselle droite.

28. — *Opération radicale.* La tumeur sphérique (gros pois) infiltre la peau, adhère à la couche superficielle du grand pectoral et au paquet vasculo-nerveux de l'aisselle. Résection partielle du muscle. Résection et torsion de vaisseaux axillaires. Ablation large de la tumeur et des téguments qui l'entourent. Suture en un plan aux agrafes Michel.

2 mars. — Hématome dans la cicatrice, paralysie incomplète de la patte antérieure gauche.

7. — Cicatrice cutanée parfaite on enlève les agrafes.

L'animal est revu régulièrement une fois chaque semaine. Pas de récidive appréciable à l'œil nu.

31. — Toute trace de paralysie a disparu.

24 juin. — L'animal succombe spontanément 4 mois 1/2 après la greffe à une affection non déterminée. A l'*autopsie*, ni récidive ni métastase macroscopiques.

Souris 4 (33e *passage*).

7 janvier 1910. — *Greffe* à la pipette introduite à l'aine droite et poussée jusque dans l'aisselle.

14. — *Opération radicale.* — La tumeur forme trois nodules distincts (3 grains de blé) infiltrant la peau, adhérant à l'aponévrose qui recouvre les muscles de l'abdomen. Résection de la couche superficielle des muscles, ablation large des trois nodules avec la peau environnante. Suture en un plan aux agrafes Michel.

21. — Cicatrice parfaite. On enlève les agrafes. L'animal est revu régulièrement une fois chaque semaine. Pas de récidive appréciable à l'œil nu.

4 mars. — 2e *Greffe* avec une masse provenant d'une souris du 35e passage de la même tumeur **F**. La pipette est introduite cette fois à la racine de la queue et poussée jusqu'à la nuque.

Cette 2e greffe ne prend pas, l'animal est immunisé.

28 avril. — L'animal est sacrifié en parfaite santé 4 mois après la 1re greffe. Aucun nodule macroscopique ni dans la cicatrice, ni au niveau de la 2e greffe, ni dans les viscères.

Souris 5 (34e *passage*).

17 janvier 1910. — *Greffe* à la pipette introduite à l'aine droite et poussée jusque dans l'aisselle.

22. — Un petit nodule (grain de blé) au niveau du pectoral droit.

28. — *Opération radicale*. La tumeur (haricot) infiltre la peau et la couche superficielle du grand pectoral. Résection totale du muscle. Ablation large de la tumeur et de la peau qui l'entoure. Suture en un plan aux agrafes Michel.

7 février. — Cicatrice parfaite. On enlève les agrafes.

L'animal est revu régulièrement une fois par semaine. Pas de récidive appréciable à l'œil nu.

28. — L'animal est tué par sa compagne de bocal un mois et demi après la greffe. A l'*autopsie*, ni récidive ni métastase macroscopique.

Souris 6 (34e *passage*).

17 janvier 1910. — *Greffe* à la pipette introduite à l'aine droite et poussée jusque dans l'aisselle.

26. — Une nodule (lentille) au niveau du grand pectoral droit.

28. — *Opération radicale*. La tumeur (grosse lentille) infiltre la peau, adhère à l'aponévrose du grand pectoral mais n'a pas envahi le muscle. Résection de la couche superficielle du muscle. Ablation large de la tumeur et des téguments voisins. Suture en un plan aux agrafes Michel.

7 février 1910. — Cicatrice parfaite. On enlève les agrafes. L'animal est revu régulièrement une fois par semaine. Pas de récidive appréciable à l'œil nu.

2 mai. — L'animal est sacrifié en parfaite santé trois mois et demi après la greffe. Pas de nodule néoplasique visible à l'œil nu dans les viscères. *L'examen histologique* de la cicatrice, ne permet pas de retrouver de vestiges de la tumeur.

2° *Récidive. Mort tardive due aux progrès de la nouvelle tumeur. Pas de métastases macroscopiques à l'autopsie* (9 animaux).

Souris 7 (12e *passage*).

9 février 1909. — *Greffe* à la pipette introduite à l'aine droite et poussée jusque dans l'aisselle.

16. — Un petit nodule (lentille) au niveau du pectoral droit.

28. — *Opération radicale*. La tumeur (haricot) infiltre la peau et le grand pectoral. Résection totale du muscle. Ablation large de la tumeur et des téguments voisins. Suture en un plan aux agrafes Michel.

5 mars. — Cicatrice parfaite, on enlève les agrafes.

10. — Cicatrice souple, pas de récidive appréciable.

15. — Cicatrice indurée sur toute sa longueur.

21. — *Récidive* étendue à toute la cicatrice (diamètre 3 millimètres).

28. — Tumeur allongée du volume d'une petite noix, ulcérée au centre.

3 avril. — L'animal succombe avec une volumineuse tumeur ulcérée (grosse noix). A l'*autopsie*, pas de métastase macroscopique.

Souris 8 (33e *passage*).

7 janvier 1910. — *Greffe* à la pipette introduite à l'aine droite et poussée jusque dans l'aisselle.

14. — Un nodule (petit haricot) au niveau du pectoral droit.

17. — *Opération radicale*. La tumeur est formée de deux nodules (2 petits haricots) qui infiltrent la peau, mais ne semblent pas adhérer au grand pectoral. On laisse le muscle intact. Abla-

lion large de la tumeur et des téguments voisins. Suture en un plan aux agrafes Michel.

21. — Cicatrice parfaite, agrafes enlevées.

27. — Cicatrice souple, pas trace de récidive.

30. — *Récidive* : Nodule induré au milieu de la cicatrice.

11 février. — Tumeur allongée (gros haricot).

4 mars. — Tumeur ulcérée (noix).

11. — L'animal meurt avec une grosse tumeur ulcérée (plus volumineuse que le reste de la souris). A l'*autopsie* le néoplasme a envahi toute la paroi thoracique et fait saillie dans la cavité abdominale, mais sans avoir franchi le péritoine. Pas de métastases visibles à l'œil nu dans les viscères.

Souris 9 (33e *passage*).

7 janvier 1910. — *Greffe* à la pipette introduite dans l'aine droite et poussée jusque dans l'aisselle.

Un nodule (grain de blé) au niveau de l'hypochondre droit.

17. — *Opération radicale*. La tumeur (petit haricot) infiltre la peau et adhère à l'aponévrose des muscles de l'abdomen sans envahir le muscle lui-même. Résection de la couche superficielle du muscle. Ablation large de la tumeur et de la peau qui l'entoure. Suture en un plan aux agrafes Michel.

24. — Cicatrice parfaite, agrafes enlevées.

24. — Cicatrice souple.

27. — Cicatrice indurée sur toute son étendue.

30. — *Récidive* étendue à toute la cicatrice (diamètre 3 millimètres).

2 février. — L'animal succombe avec une tumeur allongée non ulcérée (diamètre 8 millimètres). A l'*autopsie* le néoplasme infiltre toute la paroi abdominale jusqu'au péritoine exclusivement. Pas de métastases viscérales visibles à l'œil nu.

Souris 10 (33e *passage*).

7 janvier 1910. — *Greffe* à la pipette introduite sous la peau de l'aine droite, et poussée jusque dans l'aisselle.

14. — Un nodule (petit haricot) au niveau de l'hypochondre droit.

17. — *Opération incomplète.* La tumeur (gros haricot) infiltre la peau et les muscles de l'abdomen. Résection de la couche superficielle du muscle. Pour éviter l'éventration on laisse la couche profonde où l'on peut cependant distinguer à l'œil nu du tissu néoplasique. Ablation large de la tumeur et des téguments voisins. Suture en un plan aux agrafes Michel.

21. — Cicatrice parfaite, agrafes enlevées.

27. — Volumineuse *récidive* dans toute la cicatrice (diamètre 5 millimètres).

5 février. — L'animal succombe avec une grosse tumeur ulcérée (noix). A l'*autopsie* la tumeur fait saillie à l'intérieur à l'abdomen, mais n'a pas franchi le péritoine. Pas de métastases viscérales macroscopiques.

Souris 11 (33e *passage*).

7 janvier 1910. — *Greffe* à la pipette introduite sous la peau de l'aine droite et poussée jusque dans l'aisselle.

14. — Un nodule allongé et bilobé (2 grains de blé) au niveau du pectoral droit.

17. — *Opération radicale.* La tumeur (haricot) infiltre la peau et le pectoral. Résection totale du muscle. Ablation large de la tumeur avec la peau voisine. Suture en un plan aux agrafes Michel.

21. — Cicatrice parfaite, agrafes enlevées.

27. — Cicatrice souple, pas de récidive.

4 février. — *Récidive* : Induration linéaire de toute la cicatrice.

11. — Tumeur allongée (diamètre 4 millimètres) soulevant la peau tout le long de la cicatrice.

11. — Tumeur allongée et ulcérée (noix).

24. — L'animal succombe avec une grosse tumeur ulcérée (plus volumineuse que le reste de la souris). A l'*autopsie* la tumeur fait saillie dans l'abdomen, elle a franchi le péritoine et pousse dans la cavité abdominale des végétations en chou-fleur, mais

n'adhère à aucun viscère. Ni ganglions néoplasiques, ni métastases appréciables à l'œil nu.

Souris 12 (34e *passage*).

17 janvier 1910. — *Greffe* à la pipette introduite sous la peau de l'aine droite et poussée jusque dans l'aisselle.

26. — Un nodule allongé (petit haricot) au niveau de la région cervicale droite.

28. — *Opération radicale.* La tumeur (haricot) infiltre la peau et les muscles du cou, elle adhère à la carotide. Résection et torsion des vaisseaux, résection des muscles infiltrés. Ablation large de la tumeur avec la peau voisine. Suture en un plan aux agrafes Michel.

3 février. — Petit hématome.

7. — Cicatrice parfaite. On enlève les agrafes.

21. — Cicatrice souple, pas de récidive.

28. — *Récidive* : Petit nodule induré (grain de blé) 3 cm. au dessous de la cicatrice, dans l'aine droite au niveau du point d'entrée de la pipette.

9 mars. — Tumeur arrondie (gros pois).

21. — Tumeur sphérique ulcérée (noix).

30. — L'animal succombe au développement d'une grosse tumeur ulcérée (volume du reste de la souris). A l'*autopsie* le néoplasme a envahi toute la paroi thoracique et la paroi abdominale, sans avoir franchi ni la plèvre, ni le péritoine. Pas de ganglions, ni de métastases viscérales visibles à l'œil nu.

Souris 13 (34e *passage*).

17 février 1910. — *Greffe* à la pipette introduite sous la peau de l'aine droite, et poussée jusque dans l'aisselle.

26. — Un nodule sphérique (petit pois) au niveau du pectoral droit.

28. — *Opération radicale.* La tumeur (pois) infiltre la peau, le pectoral et adhère aux vaisseaux axillaires. Résection et torsion de ces vaisseaux, résection complète du pectoral, ablation

large de la tumeur avec la peau voisine. Suture en un plan aux agrafes Michel.

7 février. — Cicatrice parfaite. On enlève les agrafes.

14. — *Récidive* : petit nodule (grain de mil) au centre de la cicatrice.

28. — Tumeur sphérique (gros pois).

9 mars. — Tumeur ulcérée (grosse noisette).

23. — L'animal meurt avec une grosse tumeur ulcérée (volume du reste de la souris). A l'*autopsie* le néoplasme infiltre les muscles du thorax et de l'abdomen mais ne franchit ni la plèvre, ni le péritoine. Quelques ganglions axillaires et inguinaux volumineux, mais qui ne présentent à l'examen histologique que des réactions inflammatoires. Pas de métastases viscérales visibles à l'œil nu.

Souris 14. (34e *passage*).

17 janvier 1910. — *Greffe* à la pipette introduite sous la peau de l'aine droite, et poussé jusque dans l'aisselle.

26. — Nodule bilobé (petit haricot) au niveau de l'hypochondre droit.

28. — *Opération incomplète.* La tumeur (gros haricot) infiltre la peau et les muscles abdominaux. Résection incomplète des muscles envahis pour épargner le péritoine et éviter l'éventration. Ablation large de la tumeur et de la peau saine voisine. Suture en un plan aux agrafes Michel.

7 février. — Cicatrice parfaite. Agrafes enlevées.

14. — Nodule induré (haricot) au milieu de la cicatrice.

28. — Tumeur ulcérée (petite noix).

19 mars. — Mort avec une grosse tumeur ulcérée (plus volumineuse que le reste de la souris). A l'*autopsie,* saillie de la tutumeur dans la cavité abdominale, mais péritoine intact. Pas de ganglions visibles à l'œil nu, ni de métastases macroscopiques.

Souris 15. — (34e *passage*).

17 janvier 1910. — *Greffe* à la pipette introduite sous la peau de l'aine droite et poussée jusque dans l'aisselle.

26. — Un nodule allongé (petit haricot) au niveau de l'aisselle droite.

28. — *Opération radicale.* La tumeur (haricot) adhère aux vaisseaux de l'aisselle et au grand pectoral. Résection et torsion des vaisseaux axillaires, résection complète du muscle. Ablation large de la tumeur et des téguments environnants. Suture en un plan aux agrafes Michel.

7 février. — Cicatrice parfaite, agrafes enlevées.

14. — Cicatrice indemne, mais *petit nodule* (grain de blé) au niveau de l'aine droite au point d'entrée de la pipette.

21. — Le petit nodule bilobé atteint le volume d'un haricot.

28. — Tumeur ulcérée (noisette).

7 mars. — Mort avec une tumeur ulcérée (noix). A l'*autopsie* saillie de la tumeur dans la cavité abdominale, soulevant le péritoine intact. Pas de ganglions ni de métastases viscérales visibles à l'œil nu. *L'examen histologique* de la cicatrice axillaire ne permet pas de retrouver aucun élément néoplasique à ce niveau.

3e *Récidive. Mort tardive due aux progrès de la nouvelle tumeur. Métastases visibles à l'œil nu à l'autopsie* (9 *animaux*).

Souris 16 (8e *passage*).

10 février 1908. — *Greffe* à la pipette introduite sous la peau de l'aine droite, et poussée jusque dans l'aisselle.

23. — Deux petits nodules (2 grains de blé) au niveau du pectoral droit.

1er décembre. — *Opération radicale.* La tumeur (petite noisette) infiltre la peau, mais ne semble pas adhérer aux muscles sous-jacents. On laisse les muscles intacts, on extirpe largement la tumeur et les téguments voisins. Suture en un plan aux agrafes Michel.

5. — Cicatrice parfaite. On enlève les agrafes.

9. — *Récidive :* Nodule induré (grain de blé) au centre de la cicatrice.

15. — Récidive étendue à toute la cicatrice (trois millimètres de diamètre.)

19. — Tumeur ulcérée (noix).

28. — L'animal est sacrifié mourant. La tumeur ulcérée dépasse en volume et en poids le reste de la souris. A l'*autopsie*, les parois thoracique et abdominale sont entièrement envahies. La tumeur fait saillie à l'intérieur de l'abdomen soulevant le péritoine intact. Pas de ganglions visibles à l'œil nu. Deux nodules métastatiques dans le foie, trois dans le poumon droit, deux dans le poumon gauche. Ces nodules ont en moyenne la dimension d'un grain de blé. Leur structure histologique reproduit le type « epithelioma glandulaire métatypique », de la tumeur principale.

Souris 17 (8e *passage*).

10 février 1908. — *Greffe* à la pipette introduite sous la peau de l'aine droite, et poussée jusque dans l'aisselle.

23. — Un nodule bilobé (petit haricot) au niveau du pectoral droit.

1er décembre. — *Opération radicale*. La tumeur (haricot) infiltre la peau et adhère à la couche superficielle du muscle. Résection totale du grand pectoral. Ablation large de la tumeur et des téguments voisins. Suture en un plan aux agrafes Michel.

5. — Cicatrice parfaite, agrafes enlevées.

15. — Cicatrice souple pas de récidive.

19 — Petit nodule (haricot) au-dessous de la cicatrice, au niveau de la fosse iliaque droite.

7 janvier 1909. — Tumeur sphérique (noisette).

21. — Tumeur ulcérée (noix).

28 février. — Mort avec une grosse tumeur ulcérée (plus volumineuse que le reste de la souris). A l'*autopsie* la tumeur a entièrement envahi les parois abdominale et thoracique et fait saillie dans l'abdomen en soulevant le péritoine intact. Ganglions inguinaux et axillaires énormes, mais qui ne présentent à l'examen histologique que des réactions inflammatoires. La

plèvre pariétale est intacte à droite comme à gauche. Tout le lobe supérieur du poumon gauche est transformé en un énorme

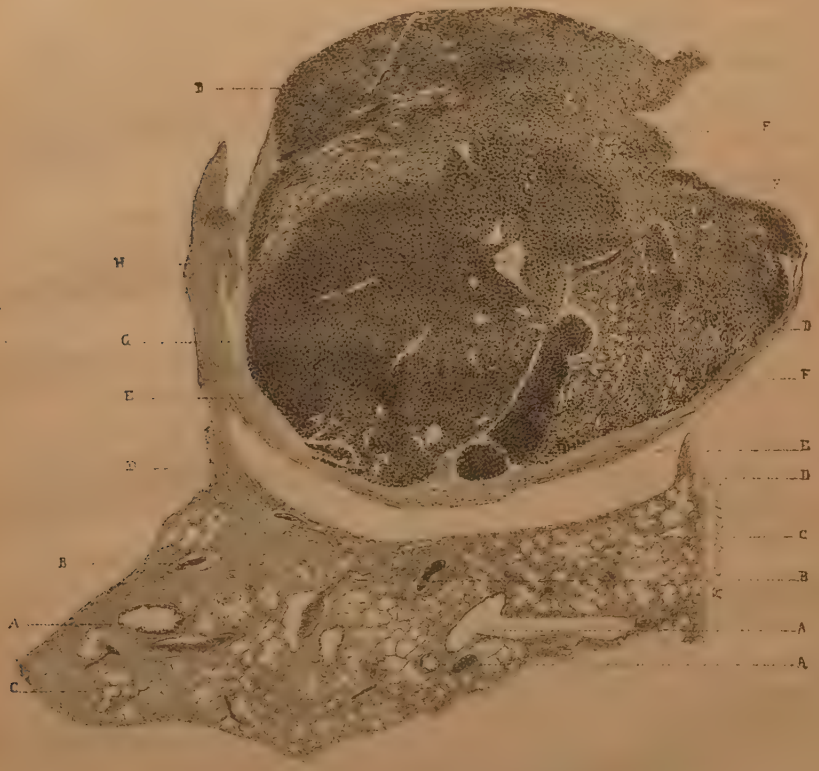


Fig. 12. — (*Grossissement 13 diamètres*). Métastase pulmonaire *visible à l'œil nu* occupant tout le lobe supérieur du poumon gauche. Souris 17 greffée avec un fragment de tumeur F (8e passage) le 10 novembre; *opérée radicalement le 1er décembre* de la tumeur développée au point greffé; pas de récidive dans la cicatrice, mais développement d'un nodule néoplasique au point d'entrée de la pipette à partir du 19 décembre; mort le 28 février avec une énorme tumeur ulcérée.

A, bronche; — B, artère pulmonaire; — C, alvéoles pulmonaires dilatées et fusionnées (emphysème); — D, plèvre viscérale; — E, parenchyme pulmonaire tassé par le développement du néoplasme; — F, structure acineuse de l'épithélioma; — G, région où l'épithélioma devient atypique (travées compactes, disparition du groupement acineux); — H, vaisseaux du stroma.

bloc néoplasique, qui comprime le lobe inférieur indemne. (cf. fig. 12).

Dans le poumon droit deux nodules du volume d'un grain de blé, l'un à la base, *sous-pleural*. L'autre au voisinage du hile.

La structure histologique des métastases pulmonaires est celle d'un épithélioma glandulaire acineux, avec par places travées épithéliales pleines. Les groupements acineux sont plus nombreux et plus distincts dans les métastases pulmonaires que dans la tumeur principale. Celle-ci est caséeuse au centre tandis que les nodules pulmonaires ne présentent aucune trace de dégénérescence.

Souris 18 (12e *passage*).

9 février 1909. — *Greffe* à la pipette introduite au niveau de l'aine droite et poussée jusque dans l'aisselle.

16. — Un nodule (petit haricot) au niveau de l'hypochondre droit.

28. — *Opération radicale*. La tumeur (haricot) infiltre la peau et adhère à l'aponévrose des muscles abdominaux sans envahir ces muscles. Résection des muscles au niveau de la tumeur, en respectant le péritoine. Ablation large du néoplasme et des téguments sains qui l'entourent. Suture en un plan aux agrafes Michel.

5 mars. — Cicatrice parfaite, on enlève les agrafes.

10. — Cicatrice souple, pas de récidive appréciable, mais *petit nodule* (grain de blé) au point d'entrée de la pipette, au niveau de l'aine droite.

21. — La tumeur (haricot) en se développant atteint la limite inférieur de la cicatrice.

9 avril. — Tumeur (petite noix) occupe toute la partie gauche de l'abdomen.

18. — Ulcération de la tumeur (grosse noix).

28. — Mort avec une grosse tumeur ulcérée (aussi volumineuse que le reste de la souris). A l'*autopsie* le néoplasme fait saillie à l'intérieur de l'abdomen. Il a franchi le péritoine, et pousse des végétations en chou-fleur dans la cavité abdominale, sans toutefois adhérer aux viscères. Pas de ganglions visibles à l'œil nu

Dans le foie deux nodules macroscopiques, l'un du volume d'un gros haricot, l'autre du volume d'un grain de blé, (cf. fig. 13).

Fig. 13. — (*Grossissement 96 diamètres*). Zone périphérique d'une métastase hépatique *visible à l'œil nu*, faisant saillie à la face convexe du foie. Souris 18 greffée avec un fragment de tumeur F (12e passage) le 9 février; *opérée radicalement* le 28 février de la tumeur développée au point greffé; pas de récidive dans la cicatrice, mais développement d'un nodule néoplasique au point d'entrée de la pipette à partir du 10 mars; mort le 28 avril avec une grosse tumeur ulcérée.

A, travées hépatiques normales: — B, rameau de la veine sus-hépatique; — C, travées épithéliomateuses vivaces dans lesquelles les cellules tendent à se disposer en acini; — D, zone néoplasique centrale aseptiquement nécrosée (substance granuleuse amorphe parsemée de poussière de chromatine).

Ils sont visibles l'un et l'autre à travers la capsule. Dans le poumon droit un nodule sous-pleural (grain de blé).

La structure histologique des métastases pulmonaires et hépatiques, est celle d'un épithélioma glandulaire acineux, avec très peu de travées épithéliales pleines.

C'est la même structure que celle de la tumeur principale. Dans la tumeur principale, et dans le gros nodule hépatique (cf. fig. 13) seule la périphérie présente cet aspect, tout le centre a subi la dégénérescence caséeuse. Le petite noyau hépatique, et le noyau pulmonaire sont au contraire entièrement formés de cellules vivaces.

Souris 19 (12e *passage*).

9 février 1909. — *Greffe* à la pipette introduite au niveau de l'aine droite et poussée jusque dans l'aiselle.

16. — Un nodule (petit pois) au niveau du pectoral droit.

28. — *Opération radicale.* La tumeur (gros pois) infiltre la peau et le muscle sous-jacent. Résection totale du muscle. Ablation large de la tumeur avec la peau saine voisine. Suture en un plan aux agrafes Michel.

5 mars. — Cicatrice parfaite, on enlève les agrafes.

10. — *Récidive* : Deux petits nodules (grain de blé) aux deux extrémités de la cicatrice.

21. — Les deux nodules se sont réunis. Tumeur allongée intéressant toute la cicatrice (diamètre 4 millimètres).

3 avril. — Tumeur (petite noix) occupe la moitié droite du thorax et commence à envahir l'abdomen.

18. — Ulcération de la tumeur (grosse noix).

30. — L'animal est sacrifié mourant. La tumeur atteint le volume du reste de la souris. A l'*autopsie* le néoplasme infiltre les parois thoraciques et abdominales, mais respecte la plèvre et le péritoine. Pas de ganglion appréciable. Dans le poumon droit sous la plèvre diaphragmatique droite, masse néoplasique du volume d'un petit pois.

Au niveau de la surface convexe du foie métastase du volume d'un grain de blé.

Dans le poumon et le foie les métastases présentent une structure acineuse beaucoup plus prononcée que celle de la tumeur principale, plus atypique.

Souris 20 (33e *passage*).

7 janvier 1910. — *Greffe* à la pipette introduite au niveau de l'aine droite et poussée jusque dans l'aisselle.

14. — Un nodule (grain de blé) au niveau du pectoral droit.

17. — *Opération radicale*. La tumeur (petit pois) infiltre peau et muscle. Résection du pectoral. Ablation large de la tumeur et de la peau saine qui l'entoure. Suture en un plan aux agrafes Michel.

21. — Cicatrice parfaite. On enlève les agrafes.

27. — *Récidive* linéaire, tout le long de la cicatrice.

31. — Mort avec une tumeur allongée non ulcérée de 5 millimètres de diamètre environ. A l'*autopsie* la tumeur a envahi les muscles de la paroi thoracique sans atteindre la plèvre, et la couche superficieille des muscles de l'abdomen. Elle ne fait aucune saillie à l'intérieur du ventre.

Deux gros nodules (petits pois) dans la diaphragme dont la foliole gauche est entièrement envahie, et se présente lardacée à la coupe.

Masse néoplasique abdominale juxta aortique paraissant à l'œil nu indépendante des noyaux diaphragmatiques. A l'examen histologique, les métastases reproduisent le type épithélioma glandulaire atypique avec formations acineuses, que présente la tumeur principale. La masse néoplasique juxta-aortique est vraisemblablement une métastase ganglionnaire, mais sur les coupes on ne trouve que de l'épithélioma pur, sans vestige de tissu lymphoïde à la périphérie.

Souris 21 (33e *passage*).

7 janvier 1910. — *Greffe* à la pipette introduite au niveau de l'aine droite et poussée jusque dans l'aisselle.

14. — Un nodule (lentille) au niveau du pectoral droit.

17. — *Opération radicale*. La tumeur (pois) infiltre peau et muscle et adhère aux vaisseaux de l'aisselle. On résèque et on tord les vaisseaux, on extirpe le muscle en totalité. La tumeur et la peau saine qui l'entourent sont excisées largement. Suture en un plan aux agrafes Michel.

21. — Cicatrice parfaite, agrafes enlevées.

27. — Cicatrice souple.

4 février. — *Récidive* : Petit nodule induré (grain de mil) au centre de la cicatrice.

11. — La cicatrice tout entière est indurée et forme une tumeur allongée (diamètre 2 millimètres).

19. — Tumeur allongée (diamètre 5 millimètres) s'ulcère.

21. — Mort avec une tumeur allongée ulcérée de 8 à 10 millimètres de diamètre environ.

A l'*autopsie* la tumeur a envahi les muscles thoraciques et abdominaux.

Elle a respecté plèvre et peritoine, mais soulève la séreuse abdominale, et fait saillie dans l'intérieur du ventre.

Les ganglions axillaires sont gros mais ne présentent que des réactions inflammatoires.

Nodule néoplasique du volume d'un grain de blé occupant le sommet du poumon gauche.

La structure histologique de la métastase pulmonaire et de la tumeur principale sont identiques : épithélioma glandulaire atypique, avec rares formations acineuses.

Souris 22 (34e *passage*).

17 janvier 1910. — *Greffe* à la pipette introduite au niveau de l'aine droite et poussée jusque dans l'aisselle.

26. — Un nodule arrondi (petit pois) au niveau du pectoral droit.

28. — *Opération radicale*. La tumeur (pois) infiltre peau et muscle. Résection complète du grand pectoral, ablation large du néoplasme et des téguments voisins. Suture en un plan aux agrafes Michel.

31. — Cicatrice parfaite, agrafes enlevées.

10 février. — Cicatrice souple.

14. — Cicatrice souple, 2 *nodules* (grains de mil) apparaissent à l'aine droite au point d'entrée de la pipette.

21. — Tumeur inguinale (petit pois).

9 mars. — Tumeur inguinale ulcérée (grosse noisette).

25. — Mort avec une grosse tumeur ulcérée (volume égal à celui du reste de la souris). A l'autopsie le néoplasme infiltre toute la paroi abdominale, et soulève le péritoine qu'il ne franchit pas.

Pas de ganglions visibles à l'œil nu.

Un nodule (pois) dans la foliole droite du diaphragme ; trois nodules sous-pleuraux dans le poumon gauche, 5 dans le poumon droit.

Les nodules pulmonaires sont petits (grains de mil) mais parfaitement visibles à l'œil nu.

Histologiquement les nodules pulmonaires et le nodule diaphragmatique ont la structure d'un épithélioma glandulaire atypique avec quelques formations acineuses ; il ne diffèrent de la tumeur principale, que par l'absence de dégénérescence caséeuse à leur centre.

Souris 23 (34e *passage*).

17 janvier 1910. — *Greffe* à la pipette introduite au niveau de l'aine droite et poussée jusque dans l'aiselle.

26. — Tumeur bilobée (petit haricot) dans l'aisselle droite.

28. — *Opération radicale*. La tumeur (haricot) infiltre peau et muscle ; elle adhère aux vaisseaux axillaires. On résèque et on tord ces vaisseaux, on extirpe en totalité le grand pectoral avec la tumeur, et les téguments sains qui l'entourent. Suture en un plan aux agrafes Michel.

3 février. — Hématome axillaire et parésie de la patte antérieure droite.

7. — Cicatrice parfaite ; les mouvements de la patte sont redevenus normaux.

14. — La cicatrice reste souple, mais dans l'aine droite au niveau de l'entrée de la pipette apparaissent deux petits nodules (grains de blé).

21. — Les deux nodules ont fusionné et atteignent dans leur développement la moitié inférieure de la cicatrice (tumeur allongée de 3 millimètres de diamètre).

28. — La tumeur a grossi (6 millimètres de diamètre) et commence à s'ulcérer.

9 mars. — Tumeur ulcérée du volume d'une noix, occupe toute la moitié droite du corps.

23. — Mort avec une tumeur énorme (plus grosse et plus lourde que le reste de la souris). A l'*autopsie* le néoplasme fait saillie à l'intérieur du ventre, envahit le péritoine, et prolifère dans la cavité abdominale, mais n'adhère à aucun viscère.

Pas de ganglions visibles à l'œil nu.

Quatre nodules dans le poumon gauche, deux dans le poumon droit. Ces nodules de taille inégale (grain de mil à grain de blé) sont tous situés à la périphérie des poumons, et font saillie sous la plèvre viscérale. La plèvre pariétale est indemne, pas d'épanchement ni d'adhérences dans les cavités pleurales.

Au microscope tumeur principale et métastases pulmonaires présentent le même type histologique. Épithélioma glandulaire atypique, avec rares formations acineuses,

Souris 24 (34e *passage*).

17 janvier 1910. — *Greffe* à la pipette introduite au niveau de l'aine droite et poussée jusque dans l'aisselle.

26 . — Nodule ovalaire (lentille) au niveau du pectoral droit.

28. — *Opération radicale*. La tumeur (grosse lentille) infiltre la peau et adhère à l'aponévrose du pectoral. Résection complète du pectoral, ablation large de la tumeur et de la peau saine voisine. Suture en un plan aux agrafes Michel.

7 février. — Cicatrice parfaite, agrafes enlevées.

14. — Récidive linéaire sur toute la hauteur de la cicatrice.

21. — Tumeur bilobée (deux petites noisettes accolées).

9 mars. — Tumeur ulcérée (noix) occupe toute la moitié droite du corps.

25. — Mort avec une tumeur énorme (plus volumineuse et plus lourde que le reste de la souris). A l'*autopsie* le néoplasme a envahi les parois thoracique et abdominale, sans franchir ni la plèvre pariétale, ni le péritoine. Pas de ganglions visibles à l'œil nu.

Deux nodules dans le poumon droit (grains de blé) ; un dans le poumon gauche, (grain de mil).

FIG. 14. — (*Grossissement* 55 *diamètres*). Zone périphérique d'une métastase rénale *visible à l'œil nu* (occupant tout le pôle supérieur du rein gauche). Souris 24 greffée avec un fragment de tumeur F (34e passage) le 17 janvier ; *opérée radicalement* le 28 janvier de la tumeur développée au point greffé ; récidive linéaire dans toute la cicatrice le 14 février ; **mort avec une énorme tumeur ulcérée le 25 mars.**

A, glomérules de Malpighi à des stades divers de sclérose ; — B, tubes contournés presque normaux : — C, dilatations kystiques des tubes, à contenu hyalin : — D, travées épithéliomateuses vivaces dans lesquelles les cellules néoplasiques prennent partout la disposition acineuse ; — E, zone de nécrose aseptique de la tumeur (substance granuleuse amorphe parsemée de poussière de chromatine).

Un gros nodule occupant tout le pôle supérieur du rein gauche (petit pois).

Au microscope, les métastases pulmonaires et surtout la métastase rénale (cf. fig. 14) présentent la structure d'un épithé-

lioma glandulaire presque entièrement formé d'acini, et avec peu de tendance à la dégénérescence.

La tumeur principale, entièrement caséifiée au centre, a une structure beaucoup moins typique, et la disposition acineuse des cellules néoplasiques, est rare, même à la périphérie.

Résumé des résultats obtenus.

Ainsi en nous limitant à l'étude de la tumeur F au point de vue des métastases, nous voyons que sur 230 autopsies de souris non opérées ayant succombé au développement de leurs tumeurs, nous trouvons 1 fois des métastases viscérales macroscopiques, soit moins de 1 fois pour 100.

Par contre, sur 24 souris opérées et guéries de l'intervention chirurgicale nous obtenons :

6 guérisons définitives, soit 25 p. 100.

9 récidives sans métastases viscérales macroscopiques, soit 37,5 p. 100.

9 récidives avec métastases viscérales macroscopiques, soit 37,5 p. 100.

Si nous laissons de côté les animaux définitivement guéris, chez lesquels évidemment le néoplasme n'avait pas essaimé lors de l'opération, nous voyons qu'on observe des métastases viscérales macroscopiques dans la moitié des cas de souris succombant à la récidive de leur néoplasme.

Ce chiffre est même sans doute inférieur à la réalité, car nous ferons observer que nous aurions pu éliminer parmi les cas négatifs la souris 10 et la souris 14, chez lesquels l'intervention, quoique très étendue, n'avait pu être complète, et où nous avions constaté à l'œil nu la présence de vestiges néoplasiques dans la plaie opératoire au moment de la suture.

De même nous rangeons parmi les cas négatifs la souris 12 et la souris 15, parce qu'elles ne présentaient pas de métastases viscérales à l'autopsie. Mais nous ferons remarquer que pour ces

deux animaux, comme d'ailleurs pour les souris positives 17, 18, 22 et 13, il ne s'agit pas à proprement parler de repullulation dans la cicatrice d'éléments néoplasiques qui ont échappé lors de l'intervention chirurgicale, mais bien du développement à distance de la plaie opératoire, de fragments de greffon laissés par la pipette au point où elle a pénétré sous les téguments. Ces fragments de greffon ne s'étaient pas développés tant qu'évoluait la tumeur principale : on pourrait dire qu'il s'agit là du développement d'une sorte de métastase expérimentale, demeurée latente jusqu'à l'intervention chirurgicale.

Interprétation.

Étant donné la rareté extrême, reconnue par tous, des métastases macroscopiques chez la souris, nous croyons qu'il y a dans ces faits plus qu'une simple coïncidence ; que l'on peut admettre un lien de cause à effet entre ces métastases et l'intervention chirurgicale.

La première pensée qui vient à l'esprit est que l'intervention chirurgicale prolonge la vie de l'animal, puisque cinq jours après l'opération, la plaie est complètement cicatrisée et que la récidive ne commence que dix, quinze ou vingt jours plus tard, les métastases histologiques profitant de ce répit auraient le temps de se développer.

Nous répondrons que la prolongation est bien courte, et que nous avons observé des animaux non opérés qui ont vécu avec de grosses tumeurs pendant une durée double ou triple, et n'ont pas cependant présenté à leur mort de métastases visibles à l'œil nu.

On a prétendu, pour expliquer la poussée métastatique que l'on observe parfois chez l'homme après les opérations sur certaines tumeurs malignes (sein et surtout testicule), que l'acte opératoire sectionnant les vaisseaux et dilacérant les lymphatiques produit lui-même des embolies néoplasiques. D'autres

chirurgiens, partisans de la doctrine parasitaire, ont pensé que les instruments qui avaient touché le tissu cancéreux se trouvaient spécifiquement infectés et pourraient, s'ils n'étaient pas soigneusement stérilisés en cours de route, ou changés pour des instruments neufs, porter la graine funeste dans les tissus sains d'où partiraient des embolies cytologiques secondaires.

Dans notre cas ces explications sont insuffisantes. Nous savons en effet par les recherches de Haaland, qu'il existe dans la plupart des cas de cancer de la souris un véritable semis viscéral. Mais dans les tumeurs que nous avons étudiées nous n'avons presque jamais vu proliférer ces éléments sans qu'il y ait eu extirpation du noyau primitif.

Nous croyons trouver peut-être une explication plus satisfaisante, et qui pourrait s'appliquer en maintes occasions aux faits observés chez l'homme, dans l'hypothèse d'Ehrlich, dite *théorie de l'Athrepsie*. Nous avons répété les expériences de cet auteur, cherchant à imiter expérimentalement le processus de la métastase : nous avons, sur une souris portant, déjà une volumineuse tumeur (1), greffé à nouveau la même tumeur en un autre point du corps ; le greffon provenait d'un autre animal de la même série.

Sur 10 animaux ainsi traités, dans 5 cas le second greffon n'a pas pris du tout, dans les 5 autres cas il n'a donné naissance qu'à un nodule insignifiant.

Ehrlich explique le fait de la manière suivante: Pour se développer la tumeur a besoin d'une substance X... fabriquée par l'organisme de la souris. Cette substance est consommée par la tumeur au fur et à mesure de sa production. Le second greffon, la métastase artificielle, aurait besoin pour se développer de la même substance X..., mais les deux néoformations sont inégalement partagées pour la lutte. Le premier greffon, devenu grosse tumeur, a contracté des connexions vascu-

1. Nous avons encore employé pour cette expérience et la suivante la tumeur F.

laires anciennes et puissantes avec l'organisme de l'animal, et il y puise par ces nombreuses bouches l'aliment qu'il recherche avec avidité. Le deuxième greffon n'a pas encore de connexions vasculaires, il faut qu'il les établisse. Pour les établir il faut qu'il se développe, qu'il absorbe par osmose la substance X... Mais toute cette substance est drainée par les puissantes tentacules de la grosse tumeur ; faute d'organes de préhension, il meurt de faim, il succombe *athrepsique* dans la lutte.

Lorsque nous extirpons une tumeur dans les conditions ordinaires, alors que le semis viscéral a eu lieu, nous supprimons brusquement les innombrables tentacules qui épuisaient la substance X... au fur et à mesure de sa production, les autres cellules néoplasiques peuvent donc avoir leur part, les métastases se développent.

Pour éprouver expérimentalement la valeur de cette hypothèse, nous avons repris en la modifiant l'expérience d'Ehrlich :

Nous avons opéré les souris portant de volumineuses tumeurs ventrales, puis nous avons immédiatement greffé un petit fragment de la même tumeur sur le dos de ces animaux.

Sur 12 souris ainsi traitées, 7 sont mortes des suites opératoires dans les 8 jours, 5 autres ont survécu plusieurs semaines.

Sur ces 5 souris nous avons dans un cas guérison complète. (La seconde greffe ne prend pas. Pas de récidive locale. Pas de métastase.) L'animal s'est trouvé immunisé.

Dans les 4 autres, nous voyons, après une période de latence, la récidive locale, et le développement de la tumeur dorsale. Ces deux tumeurs évoluent parallèlement et atteignent l'une et l'autre un volume énorme à la mort de l'animal, un ou deux mois après l'intervention.

Dans un de ces 4 cas, nous voyons en outre de la récidive locale et du développement de la tumeur dorsale, des métastases macroscopiques pulmonaires et hépatiques.

Nous croyons pouvoir résumer ainsi les faits que nous avons observés avec la tumeur **F** :

1° Les métastases viscérales, visibles à l'œil nu, sont rares, nous en avons pourtant trouvé chez deux souris qui n'avaient subi aucune intervention.

2° Ces métastases sont fréquentes chez les animaux opérés qui ont longtemps survécu à leur opération et ont présenté une récidive tardive au niveau de la cicatrice.

3° Les greffes de la même tumeur en un autre point du corps sur des souris porteuses de gros cancers ne se développent pas ou se développent très peu.

4° Ces greffes secondaires subissent un développement parallèle et égal à celui de la récidive locale, si l'on enlève la première masse néoplasique en même temps qu'on pratique ces greffes.

Ces faits nous paraissent intéressants par eux-mêmes ; nous avons rappelé les idées d'Ehrlich parce qu'elles semblent permettre de les grouper dans une hypothèse provisoire.

Bien que nous ayons observé avec des tumeurs d'autre type (tumeur spontanée **X**, tumeur **M**), des faits analogues, nous ne voudrions pas généraliser nos conclusions aux tumeurs malignes de la souris en général. Nous voudrions encore bien moins étendre ces conclusions aux tumeurs malignes de la clinique humaine. Mais nous nous croyons en droit de dire que tout au moins pour certaines tumeurs malignes mammaires de type glandulaire, entretenues par la greffe en série chez la souris, *l'ablation chirurgicale* (1) *du néoplasme, lorsqu'elle n'amène pas*

(1) Après la publication d'une partie des faits contenus dans ce chapitre (*Bulletin de l'Association française pour l'étude du Cancer*, III, p. 19 ; 17 janvier 1910) quelques lecteurs ont cru voir dans notre travail un essai de critique contre la thérapeutique chirurgicale du cancer en général. Notre pensée est tout autre : La méthode opératoire n'est évidemment pas une méthode thérapeutique idéale, mais c'est de beaucoup la plus efficace dont nous disposions à l'heure actuelle contre les tumeurs malignes.

En nous limitant aux données expérimentales, nous voyons qu'on peut obtenir des *guérisons définitives*, vérifiées histologiquement à l'autopsie d'animaux sacrifiés 3, 6 et même 13 mois après l'intervention ; et ce dans la tumeur **F** qui non traitée ne guérit jamais, et tue l'animal en quatre à huit semaines avec des masses néoplasiques plus volumineuses et plus lourdes que le reste du corps.

Ce que nous croyons avoir montré, c'est que lorsque le semis viscéral de la

la guérison définitive, favorise le développement des métastases viscérales.

tumeur est antérieur à l'acte opératoire, celui-ci loin de produire l'involution des métastases, favorise leur développement. Mais même dans ce cas, l'intervention prolonge le plus souvent la vie de l'animal, comme il est facile de s'en rendre compte en comparant les dates de mort des opérées à celles des témoins de la même série. Aussi bien les phénomènes de cachexie qui précèdent la mort, et la mort elle-même, semble-t-elle le plus souvent due à la prolifération de la récidive locale, et non à celle des noyaux viscéraux. Ceux-ci dans la tumeur **F** croissant beaucoup plus lentement que ceux du tissu cellulaire sous-cutané.

CHAPITRE IV

LÉSIONS HÉMATIQUES ET VISCÉRALES DANS LES TUMEURS EXPÉRIMENTALES PROPAGÉES PAR LA GREFFE

On sait que les tumeurs malignes présentent un certain nombre de modifications hématiques et viscérales, dont l'ensemble constitue le substratum anatomique de la « cachexie cancéreuse ». Les lésions sanguines sont, d'une part, de l'anémie, d'autre part, de la leucocytose; elles sont accompagnées de certaines modifications anatomiques des centres hématopoiétiques. Les altérations viscérales sont surtout des lésions dégénératives du foie et des reins. Ces lésions dégénératives sont-elles en rapport avec le cancer lui-même, avec la dénutrition, ou avec les infections secondaires qui se produisent chez les cancéreux ? La question n'est pas encore entièrement résolue en ce qui concerne la pathologie humaine.

Pour ce qui est de la pathologie expérimentale des tumeurs malignes, ces altérations n'ont pas encore, à notre connaissance, été étudiées par les différents auteurs qui se sont occupés du cancer expérimental ; c'est dire que, avant de nous occuper de résoudre le problème pathogénique auquel nous faisions allusion plus haut, nous devons tout d'abord décrire ces lésions chez nos souris cancéreuses.

Nous avons pratiqué un grand nombre d'autopsies de souris atteintes de tumeurs malignes :

1° Chez des animaux ayant succombé du fait de la cachexie ;

2° Chez des souris sacrifiées, malades ou mourantes, c'est-à-dire en état de cachexie cancéreuse, et atteintes en général de tumeurs ulcérées;

3° Chez des souris sacrifiées pour inoculation, c'est-à-dire présentant des tumeurs non ulcérées : ces animaux étant en général non cachectiques ;

4° Chez des souris atteintes de tumeurs malignes soumises à la radiothérapie.

Les souris du 1er groupe nous intéresseront peu, car leurs viscères présentent des altérations cadavériques : nous n'utiliserons parmi elles que celles dont nous avons pu faire l'autopsie moins d'une heure après la mort.

Les souris du 2e groupe nous permettront d'étudier les lésions histologiques de la cachexie cancéreuse.

Celles du 3e groupe nous permettront d'étudier l'état des viscères chez des animaux atteints de tumeurs en évolution, et en état de santé relativement satisfaisant.

Enfin les souris du 4e groupe, (souris irradiées) doivent être soigneusement mises de côté, car les rayons de Röntgen produisent, on le sait, des altérations considérables de certains viscères, et particulièrement du sang et des organes hématopoiétiques.

I. — Sang et organes hématopoiétiques.

Sang. *Nombre des hématies*. — Chez les souris, à l'état normal, le chiffre des globules rouges oscille entre 7 et 9 millions. Chez les souris cancéreuses il peut descendre à 6 millions, et même à 4 millions pendant la période cachectique.

Ces derniers chiffres ont été trouvés chez des souris atteintes de sarcomes (Tumeur **A**), sarcomes qui étaient généralement ulcérés.

Leucocytose. — En ce qui concerne les leucocytes qui, chez la souris normale, oscillent de 7.000 à 9.000, ils peuvent s'élever

comme nous l'avons vu plusieurs fois, aux environs de 20.000 et même atteindre 24.000 (sarcome ulcéré).

Polynucléose. — La formule leucocytaire est profondément modifiée chez ces animaux :

La proportion de polynucléaires est très faible, chez la souris normale (15 à 25 p. 100). Chez la souris cancéreuse qui présente de la leucocytose, la proportion de polynucléaires, peut atteindre 60 à 70 p. 100 ; la polynucléose est généralement d'autant plus marquée, que la leucocytose est plus forte. Toutefois, il nous est arrivé de trouver chez des souris dont le chiffre leucocytaire était à peu près normal (10.000), une polynucléose de 55 à 60 p. 100. Ce fait indique probablement, qu'il y a en même temps hyperproduction leucocytaire, et hyperdestruction. Le fait se voit d'ailleurs parfois dans le cancer humain et particulièrement dans le cancer de l'estomac à forme anémique (Aubertin).

Dans les cas où l'anémie et la leucocytose sont très marqués, on peut voir apparaître dans le sang des globules rouges nucléés en proportion d'ailleurs toujours assez faible ; enfin l'anisocytose et la polychromatophilie s'observent dans le sang des souris cancéreuses fortement anémiques.

Moelle osseuse. — Corrélativement à cette leucocytose, il se produit une hyperplasie remarquable de la moelle osseuse.

Toutefois la moelle de la souris étant toujours, surtout à l'état normal, presque impossible à étudier sur coupe, ces hyperplasies n'ont pu être appréciées que par l'étude des frottis. Aussi l'étude de la rate en ce qui concerne les souris est-elle beaucoup plus instructive.

Rate. — La splénomégalie est en effet peut-être le caractère qui frappe le plus à l'autopsie d'un grand nombre de souris atteintes de tumeurs. La rate peut être énorme et atteindre le poids de 65 centigrammes, c'est-à-dire s'étendre du diaphragme jusqu'au pubis, comme chez les hommes atteints de leucémie myéloïde. Elle est dans ces cas d'un beau rouge vif, avec ou sans hypertrophie visible à l'œil nu, des follicules de Malpighi.

Réaction myéloïde : Au point de vue histologique, ce qui domine dans la rate, c'est l'hyperplasie des follicules et surtout l'hyperplasie myéloïde de la pulpe. Il n'est pas inutile de rappeler que, à l'état normal, la pulpe splénique de la souris renferme un certain nombre de mégacaryocytes et qu'on peut y trouver assez souvent des globules rouges à noyaux; mais dans les grosses rates de souris cancéreuses l'hyperplasie myéloïde de la pulpe est considérable et se traduit tout d'abord au simple examen des coupes par une augmentation très marquée du nombre des mégacaryocites, avec présence d'un certain nombre de figures de division. Il s'y joint en plus une augmentation considérable des globules rouges à noyau, et enfin l'apparition des myélocytes et des polynucléaires. Ces derniers éléments se trouvent contenus dans les cordons spléniques hypertrophiés, ils ne représentent pas un facteur de dégénérescence, ce sont bien des leucocytes nés dans la rate, et non des éléments en voie de destruction. En somme, quand on regarde à un fort grossissement une coupe de rate dans la région de la pulpe, on croirait se trouver en présence d'une coupe de moelle osseuse en état d'hyperplasie totale, ou, si l'on préfère, d'une coupe de rate leucémique (leucémie myéloïde).

Dans un certain nombre de cas, on remarque de plus des lésions dégénératives portant sur les mégacaryocites. Leurs noyaux sont pycnotiques et parfois réduits à une petite sphère arrondie ; d'autrefois au contraire ils sont en caryolyse. On peut rencontrer ces lésions dans les autres cellules de la pulpe, mais on les y observe beaucoup plus rarement. On peut avoir dans des cas exceptionnels des zones assez étendues de nécrose de la pulpe splénique. Nous avons parfois observé, avec une congestion intense de la pulpe, un léger degré de macrophagie portant exclusivement sur les globules rouges.

Rate de souris irradiées : Chez les souris irradiées l'aspect de la rate est absolument différent à l'œil nu : l'organe est réduit à une mince languette cachée derrière l'estomac. Les follicules sont extrêmement atrophiés, parfois on a de la peine à les retrouver sur les coupes. La pulpe est parcourue par des travées

scléreuses ; elle est devenue si pauvre en cellules que les coupes semblent pinceautées. Les mégacaryocytes sont, soit très diminués de nombre, soit très altérés (pycnose et caryolyse) ; mais qui ce domine, ce sont les macrophages bourrés de globules rouges, encore reconnaissables, ou surchargés de pigment.

Comme on le voit, ce sont là purement et simplement les caractères de la rate irradiée, tels qu'ils ont été établis en ce qui concerne la souris par Heineke pour les rayons X, et par Aubertin et Delamarre pour le radium. L'action des rayons X est tellement puissante sur le tissu splénique que chez nos souris cancéreuses elle a en quelque sorte fait disparaître complètement les caractères hyperplasiques que nous avons décrits antérieurement, et que ces rates diffèrent à peine de la rate normale irradiée.

Réactions hématologiques du Foie. — Il est intéressant de noter que chez les souris présentant une hypertrophie remarquable de la rate, avec hyperplasie myéloïde, le foie présentait des caractères histologiques qui le faisaient ressembler grossièrement à un foie leucémique humain, car les capillaires étaient dans un certain nombre de cas plus ou moins encombrés par des leucocytes.

De plus, dans un cas, nous avons noté la présence de véritables lymphomes dans le tissu conjonctif des espaces portes, analogues à ceux trouvés dans la leucémie lymphoïde ; il s'agissait d'un sarcome ulcéré (tumeur **M**) avec forte leucocytose et très grosse rate.

Ganglions. — Nous avons trouvé, à plusieurs reprises, des ganglions inguinaux et axillaires assez hypertrophiés pour atteindre le volume d'un grain de blé.

Nous n'avons vu qu'une fois ($\mathbf{F}^{23}$ souris 10) une métastase incontestable dans un de ces gros ganglions. Dans les autres cas il s'agit d'hyperplasie simple, qui peut affecter diverses modalités : tantôt le ganglion tout entier, est transformé en une masse lymphoïde homogène, limitée par une capsule, mais où on ne peut plus distinguer aucune architecture ; tantôt, au con-

traire, la structure du ganglion est conservée, les centres clairs de la corticale sont nets, les sinus sont dilatés, avec tuméfaction de leur endothélium ; mais les inclusions cellulaires dans les macrophages, sont rares. Nous n'avons pas trouvé dans la pulpe de ces ganglions de transformation myéloïde, mais nous y avons souvent rencontré des plasmodes à protoplasma basophile, à noyaux nombreux, parfaitement distincts et situés au centre de la cellule ; ces plasmodes sont en tous points semblables aux cellules géantes à corps étrangers que l'on trouve dans le tissu cellulaire après injection de poudres aseptiques dans ce tissu. Nous avons vu des éléments semblables dans la paroi de l'artère pulmonaire du chien injecté par la fémorale avec la tumeur mammaire de chienne (Tumeur IV), et nous pensons qu'ils jouent peut-être un rôle de phagocytes sur des embolies néoplasiques lymphatiques, dont nous trouvons si rarement trace au moment de l'autopsie.

Toutes ces modifications de l'appareil hématopoiétique étaient surtout visibles chez les souris greffées avec les deux plus virulentes de nos tumeurs : le sarcome polymorphe A et l'épithélioma métatypique F.

Les souris greffées avec le sarcome fuso cellulaire M présentent les mêmes lésions, mais à un plus faible degré.

Nous n'avons rien observé de ce genre dans les autopsies du chondrome E.

Il est bon de remarquer que nous avons trouvé des splénomégalies énormes et de grosses adénopathies chez des animaux porteurs de tumeurs non ulcérées ; il semble donc bien que les réactions sanguines que nous venons de décrire chez les souris cancéreuses dépendent surtout de l'évolution du néoplasme lui-même, et que l'infection secondaire des tumeurs ne joue qu'un rôle accessoire dans ces phénomènes.

II. — Lésions viscérales

Foie. — Étant donné les rapides modifications qui se produisent dans les cellules hépatiques après la mort, nous ne nous servirons pour décrire les lésions du foie que des examens histologiques portant sur des animaux sacrifiés.

A l'état normal, le foie de la souris est composé de cellules qui, au point de vue de leur clarté et de leur teneur en glycogéne sont intermédiaires entre les cellules du lapin, et celles du cobaye. Un certain nombre d'examens de souris normales prises comme témoins nous ont permis d'établir un type moyen de foie normal, avec lequel nous pouvons comparer le foie de nos souris néoplasiques.

Chez les souris atteintes de tumeurs non ulcérées peu volumineuses, comme les souris sacrifiées pour fournir le greffon de la série suivante, le foie peut être absolument normal. Nous l'avons même vu chez des animaux greffés avec la tumeur **M** ou la tumeur **A** être en surcharge glycogénique, avec hypertrophie des cellules : aspect transparent du protoplasma et nombreux noyaux doubles.

Au contraire chez les souris sacrifiées cachectiques, et ayant en général des tumeurs ulcérées, nous avons trouvé presque toujours des lésions dégénératives atteignant la totalité ou la presque totalité des cellules hépatiques. Le protoplasma plus ou moins atrophié est en dégénérescence granuleuse ; les cellules perdent leur aspect réticulé normal pour prendre l'aspect qu'elles ont à l'état cadavérique. Cet état granuleux de la cellule hépatique s'accompagne, comme nous avons pu le contrôler dans un certain nombre de cas par l'emploi de la gomme iodée, d'une disparition complète du glycogène intra-cellulaire.

Chez les souris très cachectiques, on trouve ça et là, parmi de telles cellules présentant des lésions relativement peu intenses, des éléments extrêmement dégénérés : protoplasma atrophique très acidophile, et noyau pycnotique.

Dans un cas (**A**[4], *souris* 16), sacrifiée pour inoculation, nous avons trouvé un foie dont l'aspect rappelle tout à fait à un faible grossissement le foie Muscade humain. Les veines sus-hépatiques et les capillaires sont dilatés à l'extrême ; les zones sus-hépatiques sont constituées exclusivement par de grosses cellules claires hypertrophiées, les zones portales par des cellules petites, granuleuses, atrophiques, avec trabéculation exagérée, et quelques éléments acidophiles.

Nous ne ferons que rappeler ici les métastases hépatiques que nous avons déjà décrites, et qui peuvent atteindre un volume considérable (cf., fig. 13).

Reins. — Nous décrirons les lésions rénales comme celles du foie exclusivement d'après des pièces fraîches.

Ces lésions sont peu marquées chez les souris sacrifiées pour inoculation. L'épithélium des tubes contournés est atteint de cytolyse protoplasmatique légère, avec conservation de la bordure en brosse.

Chez les souris cachectiques, les lésions cellulaires sont plus prononcées : il y a souvent chute de la bordure en brosse, et tuméfaction trouble du protoplasma ; nous n'avons jamais observé de scléroses, ni de lésions glomérulaires. A plusieurs reprises, nous avons trouvé des métastases rénales, dont quelques-unes visibles à l'œil nu (cf. fig. 14).

Surrénales. — Chez plusieurs souris, tumeurs **A**, **F** et **M**) sacrifiées cachectiques, les surrénales présentaient des lésions dégénératives des cellules corticales, caractérisées par une contraction granuleuse du protoplasma, aboutissant à l'atrophie cellulaire. Chez les souris greffées avec les mêmes tumeurs et sacrifiées avec de petites tumeurs non ulcérées, les cellules corticales avaient par contre conservé leur aspect spongiocytaire normal.

Nous n'avons pas trouvé de lésions dans la substance médullaire.

Comparaison des diverses lésions viscérales. — En somme, les lésions du foie, des reins, des surrénales, semblent suivre les

mêmes lois chez les souris cancéreuses. Nulles ou peu marquées chez les animaux sacrifiés à une période peu avancée de l'évolution de leur mal, elles sont au maximum chez les souris sacrifiées mourantes, c'est-à-dire chez celles qui présentent au plus haut degré la cachexie cancéreuse.

La nature histologique de la tumeur (sarcome ou épithélioma) ne paraît pas avoir une grande influence sur le déterminisme de ces lésions viscérales. Leur intensité semble surtout dépendre comme pour les lésions hématopoiétiques de la virulence de la tumeur. Les divers éléments que l'on peut distinguer dans la virulence semblent d'importance inégale à ce point de vue.

Le pourcentage a peu d'influence, nous observons un minimum de lésion dans le chondrome **E** qui prend dans 100 o/o des cas.

La malignité n'agit guère plus : les lésions sont aussi marquées chez les souris **F** qui vivent en moyenne près de deux mois après la greffe que chez les souris **A** qui succombent pour la plupart au bout de trois semaines.

Le facteur principal semble être la *Prolifération*. Les deux tumeurs qui présentent l'une et l'autre la prolifération la plus intense (tumeurs aussi grosses que le reste de l'animal en moins d'un mois), sont les deux tumeurs qui produisent les lésions les plus intenses.

III. — Amylose.

Comme nous le faisions remarquer à propos des organes hématopoiétiques, la splénomégalie est peut-être le caractère macroscopique qui frappe le plus à l'autopsie des souris néoplasiques cachectiques. Cette splénomégalie répond souvent seulement à la réaction myéloïde si intense que nous avons décrite (rates lisses).

Dans nombre de cas, au contraire, la splénomégalie traduit l'amylose (rates bosselées remplies de grains blanchâtres aspect sagou cuit.)

L'examen histologique montre que la dégénérescence est folliculaire et surtout péri-folliculaire, fait que l'on n'observe qu'exceptionnellement chez l'homme ; les parois artérielles des artères pénicillées sont dégénérées.

Les réactions colorantes spécifiques de l'amylose (safranine, thionine, violet de Paris, iode, etc.) sont tantôt des plus nettes, tantôt incertaines, avec des images histologiques semblables. On assiste ainsi aux étapes diverses d'un processus dans lequel les altérations histologiques précèdent les transformations chimiques.

L'amylose fréquente dans la rate est exceptionnelle dans les autres viscères : nous ne l'avons jamais rencontrée jusqu'ici dans le foie ; dans le rein, nous avons parfois observé, dans quelques capillaires de la corticale, la formation de petits placards se colorant en orange par la safranine ; mais ces lésions sont toujours extrêmement discrètes.

Il est intéressant de remarquer la précocité de l'apparition de l'amylose chez nos souris. Dans certains cas de sarcome nous l'avons observée moins de trois semaines après la greffe de la tumeur.

Nous avons presque toujours observé l'amylose après l'ulcération des tumeurs, mais souvent cette ulcération ne remontait qu'à quelques jours. ce qui rend bien problématique l'intervention exclusive du facteur infection. Nous l'avons même trouvé une fois dans un cas de tumeur spontanée avec téguments intacts (Tumeur XI). L'animal, il est vrai, avait probablement succombé à une septicémie, comme en témoignaient les nodules leucocytaires du foie et des reins.

Nous avons vu l'amylose chez des souris greffées avec les tumeurs **F**, **A** et **M**, la nature histologique du néoplasme nous a paru de peu d'influence sur la production du phénomène.

CHAPITRE V

ÉTUDE DE QUELQUES PHÉNOMÈNES D'IMMUNITÉ

On connaît à l'heure actuelle très peu les phénomènes de l'immunité en matière de néoplasies malignes. Autant qu'on peut en juger, d'après le petit nombre de faits acquis, il semble que ces phénomènes diffèrent par certains points de ceux que les biologistes ont étudié au cours de diverses maladies infectieuses ; par exemple, la présence d'anticorps spécifiques chez les animaux immunisés, ne nous paraît pas avoir été encore rigoureusement démontrée, malgré les innombrables tentatives faites en ce sens dans tous les pays.

On peut néanmoins distinguer comme dans les maladies infectieuses une immunité spontanée tenant aux caractères propres de la race ou de l'individu ; et une immunité acquise liée à un état physiologique ou thérapeutique particulier.

Nous étudierons dans ce chapitre quelques faits ayant trait à ces deux ordres d'immunité :

I. — Immunité spontanée : 1° *Immunité zoologique* : liée, *a*) à l'espèce animale, *b*) à la race, *c*) à l'élevage.

2° *Immunité individuelle* : (*a*) Régressions, et *b*) guérisons spontanées tardives de néoplasmes évoluant comme des tumeurs malignes chez les animaux témoins.

II. — Immunité acquise : 1° *Immunité des animaux en état de grossesse et de lactation.*

2° *Immunité des animaux vaccinés par une greffe antérieure négative.*

I. — Immunité spontanée.

1° Immunité zoologique :

— *a*) Les conditions dans lesquelles on peut transplanter avec succès les tumeurs malignes paraissent jusqu'ici étroitement limitées à une *espèce animale* donnée : non seulement on n'a pas encore jusqu'ici apporté la preuve d'un transfert de cancer humain sur un animal de laboratoire, (y compris le singe anthropoïde), mais on n'a pas même obtenu de résultats positifs avec les tumeurs les plus virulentes de la souris, (entraînées au transfert par un grand nombre de passage successifs), en greffant ces tumeurs sur un animal aussi voisin dans l'échelle zoologique que le rat.

Nous avons essayé nous-mêmes de greffer sur de jeunes rats les tumeurs **F**, **E**, **A** et **M**. Les deux premières nous ont donné des résultats entièrement négatifs. Avec la tumeur A (sarcome polymorphe), et la tumeur **M** (sarcome fuso-cellulaire), nous avons vu chez quelques animaux se produire huit jours après la greffe des nodosités qui atteignent parfois le volume d'une noisette, mais se résorbent toutes spontanément, trois semaines ou un mois plus tard. — La structure histologique de ces petites tumeurs, prélevées au moment où elles sont à leur acmé (15 jours à 3 semaines après la greffe), reproduit celle de la tumeur greffée ; mais surtout dans la tumeur **M** les figures de division cellulaire font presque entièrement défaut, et malgré l'absence d'infection, la périphérie des nodules est envahie par des leucocytes, des cellules conjonctives jeunes et des plasmodes qui paraissent bien provenir des tissus voisins de l'hôte et jouer un rôle de phagocytose (1).

(1) Ces résultats négatifs sont en somme tout à fait comparables à ceux obtenus dans les mêmes conditions par Ehrlich (*Arbeiten aus dem Königlichen Institut für experimentelle Therapie*, Heft I, p. 83, 1906) et par Stahr (*Centralblatt für allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie* (Band XXI, n° 3, 1910). Comme dans le laboratoire de ce dernier auteur, nos rats et nos souris se trou-

— *b*) Nous avons à plusieurs reprises cherché les modifications que la question de *race* pouvait apporter au développement et à la structure de nos tumeurs, et greffé dans les mêmes conditions que les souris blanches témoins : 1° des souris métis à pelage noir jaune, tacheté ou gris, provenant du croisement soit de souris sauvages, soit de souris japonaises avec les souris blanches de notre élevage ; 2° des souris grises sauvages.

Pour cette étude, la tumeur **M** à cause de ses cas négatifs et de ses régressions spontanées ne convenait pas. Les tumeurs **F** et **E** ne nous ont pas montré leur prolifération diminuée avec les souris métis, elles ont au contraire eu un développement plus lent avec les souris grises sauvages ; dans les unes comme dans les autres, le pourcentage est resté le même (100 o/o)

Nous n'avons pas trouvé de modifications notables de structure dans les tumeurs à développement retardé . Il nous a semblé cependant que certains néoplasmes **F** sur souris grises qui avaient eu une marche particulièrement torpide, présentaient à l'autopsie une atypie moins marquée (moins de carcinome, plus d'éléments groupés en acini) que les néoplasmes des souris blanches témoins appartenant à la même série.

Dans la tumeur **A** les phénomènes sont beaucoup plus nets : Lors du premier passage de la tumeur sur souris française $\mathbf{A}^{165}$ nous avons greffé deux séries : La première $\mathbf{A}^{165A}$ comptait 8 souris métis et 10 souris blanches. — Les souris blanches sont positives, donnent en trois semaines une tumeur grosse comme une noix, meurent spontanément en moins de cinq semaines aprés la greffe. — Parmis les souris métis, six sont complètement négatives, deux ont un développement retardé (noix en un mois ; mort spontanée au bout de sept et dix semaines).

La seconde série $\mathbf{A}^{165B}$ comptait 20 souris blanches, elles sont toutes positives. Ainsi dans cette expérience. La différence de provenance des souris seule n'est pas suffisante pour affaiblir le pourcentage, il faut en outre une différence de race.

vent rigoureusement dans les mêmes conditions d'hygiène, de logement et de nourriture.

Nous avons à nouveau greffé la tumeur **A** à diverses générations sur des métis et des souris sauvages, avec des résultats analogues mais moins marqués : A partir de la quatrième génération sur souris française $\mathbf{A}^{168}$, nous n'avons plus observé de greffes négatives, quelle que soit la couleur de la souris, mais les différences d'évolution sont toujours très marquées, surtout sur les souris sauvages (1); et il n'est pas rare chez ces animaux de voir des néoplasmes qui ne dépassent pas le volume d'une noisette au bout de trois mois, et qui ne tuent qu'au bout de six ou huit mois.

Les modifications de structure qui accompagnent parfois cette évolution retardée nous paraissent mériter une attention particulière :

Nous avons examiné six tumeurs de souris grises sauvages appartenant à des générations diverses. Quatre d'entre elles différaient peu des préparations habituelles de la tumeur **A**. Chez les deux autres, chez lesquelles d'ailleurs le néoplasme avait évolué d'une manière particulièrement torpide, on est frappé au fort grossissement par le haut degré de polymorphisme des éléments :

Les cellules ramifiées, les mitoses monstrueuses, les formes bourgeonnantes des noyaux, les figures d'inclusion pseudo-parasitaires, rares dans les tumeurs ordinaires, sont ici fréquentes. On voit en outre apparaître dans la tumeur des plasmodes à protoplasma basophile, avec nombreux noyaux distincts au centre.

Ce sont là précisément les altérations cytologiques que l'on observe après l'action de certains agents nocifs sur les tumeurs ordinaires de souris blanche. Nous décrirons des lésions analogues mais plus intenses après l'action de la radiothérapie sur la tumeur **A** (Cf. fig. 27). Haaland (*Berliner Klin. wochenschrift*, 1906, N° 2) a décrit et figuré les mêmes lésions après action prolongée — trois quarts d'heure à une heure — de la

(1) Pour ne pas habituer la tumeur à ce nouveau terrain, nous n'avons jamais employé de greffon provenant de ces animaux, pour les transplantations ultérieures.

chaleur au bain-marie (44 degrés centigrades) sur le greffon d'une tumeur, mixte : ce chauffage plus nocif pour les éléments épithéliaux que pour les éléments conjonctifs permettrait d'obtenir à volonté des sarcomes purs en partant d'une greffe mixte. Mais tandis que les cellules sarcomateuses des tumeurs mixtes développées sur les témoins greffés avec la masse non chauffée, conservaient la structure habituelle, tous les sarcomes purs développés aux dépens de la masse chauffée présentaient les monstruosités cellulaires en question.

Il semble donc que dans l'organisme de la souris grise la tumeur **A** rencontre des substances nuisibles à son développement et qui modifient sa morphologie habituelle. Ce n'est plus comme dans les cas jusqu'ici étudiés, un simple arrêt de développement, que l'on pourrait expliquer, par l'insuffisance d'une substance X nécessaire, dans l'organisme de l'animal greffé, il faut faire intervenir un facteur activement nocif : peut-être un anticorps?

— *c*) Nous avons pu, lors des premiers passages à Paris des tumeurs qui nous avaient été données à Francfort, étudier *quelques phénomènes d'immunité, liés*, non plus à l'espèce animale, ou à la race, mais *à la simple différence de provenance* des animaux : souris blanches d'élevages français, au lieu de souris blanches d'élevages allemands.

— Comme nous venons de le voir, dans la tumeur **A** la différence de provenance des souris n'a pas eu d'influence sur *le pourcentage* des premières générations. *La puissance de prolifération* n'a guère été diminuée non plus, puisque, dès le premier passage $\mathbf{A}^{165}$, nous voyons plusieurs animaux porter des tumeurs aussi grosses qu'une noix trois semaines après la greffe. Mais par contre, *la malignité* est moindre, et plusieurs survivent plus de deux mois; tandis qu'à partir de $\mathbf{A}^{168}$ la mort, due aux seuls progrès de la tumeur, survient souvent au bout de trois semaines et n'arrive presque jamais après la sixième semaine.

— Nous observons les mêmes phénomènes, mais à un degré

bien plus marqué dans la tumeur **E**. *Le pourcentage* n'a pas été modifié du tout, (100 o/o de souris positives dès la première greffe sur souris française $\mathbf{E}^{20}$).

Il est remarquable que cette tumeur a présenté dès la première greffe à Francfort, une virulence à ce point de vue, que l'on n'obtient dans les autres tumeurs qu'après un grand nombre de générations. Dès le début elle s'est comportée chez les animaux greffés comme un parasite d'une vitalité extrême ; il est intéressant de rapprocher ce fait de l'origine tératologique et non simplement métaplasique du néoplasme.

La prolifération au contraire a été très retardée par le changement de race de souris. Elle est plus lente chez nos animaux que dans le premier passage après tumeurs spontanées, sur souris allemandes ; et il faut attendre la dixième génération sur souris françaises $\mathbf{E}^{30}$, pour obtenir en six semaines des masses néoplasiques du volume d'une noix.

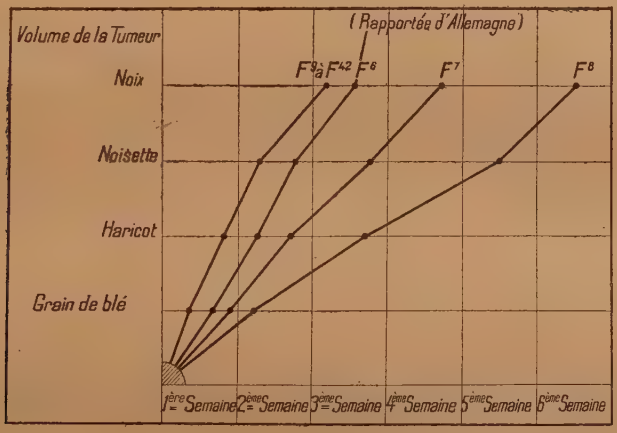
La *malignité* de la tumeur est très faible dans les premières générations françaises, la plupart des animaux appartenant à la série $\mathbf{E}^{20}$ greffée le 15 octobre 1908, ne meurent qu'en mai, juin et juillet 1909, et ce n'est qu'à partir de $\mathbf{E}^{34}$ que nous voyons la majorité des animaux succomber aux progrès de leur tumeur trois à quatre mois après la greffe.

— Dans la tumeur **F**, le transfert sur souris françaises est d'abord marqué $\mathbf{F}^{7}$ par une chute considérable du *pourcentage* : 50 o/o au lieu de 100 o/o. Dès la seconde génération $\mathbf{F}^{8}$ il atteint 80 o/o et retrouve son taux primitif qui ne se modifie plus depuis, avec $\mathbf{F}^{9}$.

La puissance de *prolifération* si intense dans la tumeur **F**, a paru au contraire peu influencée par la transplantation sur souris française. Dès la première greffe parisienne $\mathbf{F}^{7}$, nous voyons des tumeurs atteindre le volume de la souris en cinq semaines, et dépasser ce volume en six semaines. Cependant le second transfert $\mathbf{F}^{8}$ donne des tumeurs sensiblement plus torpides, il faut six semaines à la tumeur la plus active de la série pour atteindre le volume d'une noix. Avec la troisième généra-

tion F^9 nous retrouvons une tumeur qui égale et dépasse même par l'activité de sa croissance, la tumeur rapportée d'Allemagne.

Ces particularités sont apparentes dans le tableau suivant, où pour pouvoir comparer les diverses générations, nous nous sommes bornés à relever le temps qu'il a fallu dans chacune d'elles à la tumeur la plus favorisée pour atteindre le volume d'une noix :



La *malignité* de la tumeur **F** se trouve très atténuée lors des premiers passages sur souris françaises, fait remarquable si l'on songe à l'énorme puissance de prolifération qu'elle présentait déjà à ce moment. La plupart des animaux de F^7 (1re génération parisienne) meurent entre 2 et 3 mois après la greffe, ceux de F^8 vivent 3 et 4 mois, ceux de F^9 2 à 3 mois. A partir de F^{10} jusqu'à F^{42}, la malignité accrue devient fixe ; quelques souris meurent au bout de 3 semaines, les plus longues survies ne dépassent guère 2 mois.

2° Immunité individuelle :

Nous dirons qu'il y a immunité spontanée individuelle, lorsque chez une ou plusieurs souris d'une série, la tumeur *ré-*

grosse et, se résorbe au bout de quelques semaines, *ou guérit* spontanément plusieurs mois plus tard, après nécrose et élimination au dehors du tissu néoplasique, alors que chez les autres souris de la même série, provenant du même élevage, greffées dans des conditions identiques avec des fragments du même greffon, cette tumeur se comporte comme un néoplasme malin, envahit et détruit les tissus voisins, et amène par son développement la mort des animaux.

— *a* Nous n'avons observé dans ces conditions le phénomène de la *régression*, ni dans la tumeur **F**, ni dans la tumeur **A**; il est au contraire particulièrement fréquent dans la tumeur **M**, puisque dans les 34 premières générations, trois séries seulement ne l'ont pas présenté ($\mathbf{M}^{25}$, $\mathbf{M}^{25}$ et $\mathbf{M}^{29}$).

Il ne faut point confondre ce phénomène, que, malgré l'uniformité de notre technique, nous n'avons presque jamais observé en dehors de la tumeur **M**, avec la résorption de nodules inflammatoires dus à une faute d'asepsie au cours de la greffe.

Il est en effet fréquent de constater chez des souris, trois ou quatre jours après la greffe d'une tumeur quelconque, des nodosités variant du volume d'une tête d'épingle à celui d'un pois, nodosités qui disparaissent dans la huitaine; ce sont là des phénomènes infectieux dus à une technique imparfaite.

Il en est tout autrement pour les *régressions* proprement dite : quatre jours après la greffe on ne remarque rien au point d'injection. La tumeur n'apparaît grain de blé qu'au bout de huit ou dix jours : quatre jours plus tard elle devient grosse comme un haricot, puis reste stationnaire pendant un temps variant de huit à quinze jours; enfin elle se résorbe rapidement, si bien que six semaines après la greffe, tout a disparu ; il n'y a eu ni hématome, ni formation d'abcès.

Ce phénomène est en tout point comparable à celui que l'on observe lorsque l'on greffe sur rat une tumeur de souris très virulente. Dans l'un et l'autre cas, on observe un début de développement de la tumeur puis le développement s'arrête, la tu-

meur disparaît sans reliquat. Ehrlich explique les choses par sa doctrine de l'immunité athrepsique : la tumeur aurait besoin pour se développer d'une certaine substance X qui existe chez l'animal dont provient le greffon, et non chez l'animal greffé. Le greffon emporte avec lui un peu de la substance X, de quoi subvenir au début du développement, mais la provision épuisée, le greffon ne trouvant plus la substance qui lui est nécessaire succombe, et est résorbé.

Nous avons observé deux fois des faits de même ordre dans la tumeur **E** : chez $\mathbf{E}^{20}$ souris 1 et souris 17.

Chez la souris 17 la tumeur greffée le 30 octobre 1908 est grosse comme un grain de blé le 12 novembre; comme une noisette le 27 novembre ; à partir du 4 décembre elle régresse progressivement, et le 19 du même mois elle a complètement disparu ; l'animal sacrifié en pleine santé le 7 juin 1909 ne présente aucun vestige de néoplasme à l'autopsie.

Ces deux cas nous paraissent intéressants parce qu'ils nous semblent à l'abri des objections que l'on pourrait faire à la réalité même du phénomène. On pourrait dire :

1° Que les prétendues tumeurs qui régressent ne sont que des nodules inflammatoires dus à une infection torpide.

2° Qu'elles sont formées par la masse du greffon elle-même entourée du tissu conjonctif de l'hôte ; tissu conjonctif hyperplasié par le travail de résorption de cellules nécrosées ou tout au moins inactives.

3° Que s'il y a eu régression véritable, c'est qu'il est intervenu un facteur étranger méconnu, tel que par exemple un accouchement peu de jours avant la greffe.

Chez $\mathbf{E}^{20}$ souris 1 et 17 ces trois hypothèses sont inadmissibles :

1° La greffe a eu lieu le 30 octobre : la nodosité n'a commencé à apparaître que sept à quinze jours plus tard, le 6 et le 12 novembre. Les nodules infectieux produits par une faute de technique apparaissent de trois à quatre jours après la greffe et sont résorbés en moins d'une semaine.

2° Pendant les deux premières semaines on ne sentait rien à la palpation au point greffé : s'il y avait eu injection d'un greffon particulièrement volumineux, on aurait senti sa masse dès les premiers jours. — La réaction conjonctive autour d'un corps étranger inerte atteint elle aussi son maximum chez la souris en moins d'une semaine.

Il y a donc eu incontestablement prolifération néoplasique. Cette prolifération s'est arrêtée, puis la tumeur s'est résorbée.

3° Cette résorption n'est pas le fait d'un accouchement récent : les souris proviennent de notre élevage personnel, elles ont été en observation plus d'un mois avant la greffe. L'involution produite par la gravidité, comme nous allons le montrer, comprend exactement la période de lactation et cesse avec elle. Les souris observées deux mois avant l'apparition du nodule et un mois après sa régression n'ont pas eu de petits pendant cette période. Aussi bien verrons-nous que, contrairement à ce que l'on observe habituellement avec les autres néoplasmes, l'état de lactation paraît sans influence sur la prolifération de la tumeur **E**.

b) C'est encore avec la tumeur **E** et avec elle seule que nous avons pu étudier un phénomène intéressant, dont nous ne connaissons point d'équivalent démontré dans les tumeurs spontanées, et particulièrement dans celles de la clinique humaine : *guérison d'une tumeur maligne*, sans aucune intervention thérapeutique.

En pathologie humaine le seul fait pour une tumeur de guérir spontanément nous la ferait rejeter du cadre des néoplasmes malins. Mais en matière de tumeur expérimentale, lorsque nous injectons le même greffon à des souris du même élevage et dans les mêmes conditions, et que nous voyons la masse greffée se comporter comme une tumeur maligne chez la plupart des animaux, nous sommes forcés d'admettre que cette masse est formée de tissu néoplasique malin : les animaux qui guérissent spontanément après une longue période de tumeur doivent leur guérison à une immunité individuelle.

Nous avons observé quatre fois la guérison complète :

E^{20} *Souris* 7, greffée le 30 octobre 1908, est opérée le 9 décembre de sa tumeur (noisette). Le 15 décembre, petit point induré dans la cicatrice ; le 2 janvier 1909 la tumeur est grosse comme une noisette, puis elle décroît lentement et se trouve entièrement résorbée le 29 janvier. L'animal sacrifié le 17 octobre 1910 ne présente aucun vestige néoplasique à l'autopsie.

E^{20} *Souris* 14, greffée le 30 octobre 1908, est opérée le 23 décembre de sa tumeur (noisette). Guérison opératoire parfaite le 2 janvier 1909. Le 28 mai, petite récidive (grain de blé) au centre de la cicatrice.

La tumeur progresse lentement et atteint le volume d'une noix le 30 octobre. Elle s'ulcère peu après, et le 3 janvier 1910 commence à s'éliminer au dehors sans aucun phénomène de suppuration.

Le 4 février, on ne trouve plus trace de néoplasme ni d'ulcération.

Le 25 février, pour rechercher si l'animal se trouve immunisé, on pratique sur le dos une nouvelle greffe avec une masse provenant de E^{33} souris 14. Le 20 mai 1910, santé parfaite, aucune trace de néoplasme ni dans la région ventrale, ni dans la région dorsale.

E^{28} *Souris* 1, greffée le 20 septembre 1909, début de la tumeur le 9 novembre (grain de blé) ; le 1er décembre (noisette) ; le 22 décembre la tumeur (noix) s'ulcère et commence à s'éliminer au dehors sans aucune suppuration. Le 10 janvier 1910 guérison apparente parfaite. Le 15 mars on sacrifie l'animal en pleine santé, pas trace de néoplasme à l'autopsie.

E^{30} *Souris* 6, greffée le 17 novembre 1909 ; début de la tumeur (grain de blé) le 1er décembre, le 8 décembre la tumeur (noisette) s'ulcère et commence à s'éliminer sans phénomènes inflammatoires locaux ; le 24 décembre guérison apparente parfaite. L'animal est sacrifié le 5 avril 1910 en pleine santé. Pas de tissu néoplasique à l'autopsie.

Dans deux cas après une guérison spontanée complète en apparence, nous avons vu une récidive spontanée amenant par son développement progressif la mort de l'animal.

E^{20} *Souris* 9, greffée le 30 octobre 1908, présente le 22 janvier 1909 une tumeur du volume d'une noix. Cette tumeur s'ulcère et commence à s'éliminer sans phénomènes infectieux locaux le 22 février. Guérison apparente complète et spontanée le 19 mars. Début de la récidive (grain de blé) le 17 avril. L'animal meurt avec une grosse tumeur ulcérée (grosse noix) le 7 mai 1909. A l'autopsie le néoplasme infiltre les muscles de la paroi, et fait saillie dans l'abdomen en soulevant le péritoine.

E^{20} *Souris* 16, greffée le 30 octobre 1908, présente le 12 février 1909 une tumeur du volume d'une noix. Ulcération et début d'élimination le 26 février. Pas de phénomènes inflammatoires. Guérison apparente complète et spontanée le 26 mars. Récidive (grain de blé) le 27 avril. Mort avec une tumeur ulcérée (noix) le 10 mai 1909. A l'autopsie la paroi est envahie par le tissu néoplasique, mais pas de végétations intra-abdominales.

II. — Immunité acquise.

1° Immunité des animaux en état de grossesse et de lactation.

Plusieurs auteurs, qui se sont occupés de tumeurs de la souris, entretenues par la greffe en série ont remarqué que les transplantations prennent mal pendant la gravidité et la lactation, et que, dans ces conditions, on observe parfois des échecs avec les tumeurs les plus malignes. Ayant eu à plusieurs reprises des entretiens sur cette question au laboratoire d'Ehrlich avec Apolant et Moreschi, nous avons étudié tous nos animaux à ce point de vue dès octobre 1908, et nous exposions nos premiers résultats en janvier 1909 dans le mémoire que nous présentions alors au concours pour le prix de l'Internat (Médaille d'or).

Nous étions dès lors arrivés aux conclusions suivantes :

1° La greffe se développe pendant la grossesse, mais généralement avec moins de rapidité que chez les animaux témoins.

2° Chez la plupart des animaux, la greffe cesse de croître deux jours avant la mise bas, et régresse pendant la période de lactation active (10 à 15 jours).

3° Chez quelques animaux, la régression va jusqu'à la résorption complète de la tumeur et la guérison définitive avec immunité contre une greffe nouvelle de la même tumeur : chez la plupart, après une période de végétation torpide, le néoplasme se remet à proliférer et amène par son développement la mort de l'animal.

4° Ces faits que nous avons constaté dans tous les néoplasmes d'origine mammaires *entretenus par la greffe*, qu'il s'agisse d'epitheliomas (tumeur **F**) ou de sarcomes (tumeur **A** et **M**) ne se rencontrent pas dans un néoplasme d'origine différente (chondrome **E**).

5° Loin d'observer des phénomènes semblables dans les tumeurs mammaires *spontanées* de la souris, on observe, comme du reste chez l'homme pendant la période de lactation, des phénomènes inverses : prolifération accélérée, développement de récidives jusque-là latentes.

MM. L. Cuénot et L. Mercier qui n'avaient pu avoir connaissance de notre travail publiaient onze mois plus tard le 29 novembre 1909 à l'Académie des Sciences des faits observés avec une autre tumeur, qui venaient confirmer nos trois premières propositions.

Depuis que notre matériel est plus étendu, notamment en tumeurs spontanées, nous avons pu vérifier l'exactitude de nos assertions.

Pour éviter une description trop longue, nous nous contenterons de donner dans chacune des tumeurs greffées le total de nos résultats, en distinguant les cas où la mise bas (début de lactation) est survenue 10 à 20 jours après la greffe (1), et où par

(1) La durée de la grossesse était exactement de 21 jours chez la souris. Ces femelles sont pleines depuis 1 à 11 jours au moment de la greffe.

suite il y a eu un début de prolifération pendant la grossesse ; et ceux où nous avons de parti pris greffé des souris saines au début de la période de la lactation, dans les trois premiers jours qui ont suivi l'accouchement :

Dans la tumeur **F** :

Sur trente-six cas d'accouchement survenus entre 5 et 20 jours après la greffe au moment où le volume des tumeurs variait entre celui d'un pois et celui d'un haricot, alors que les témoins non gravides avaient des tumeurs qui atteignaient et dépassaient celui d'une noisette, nous avons observé :

Une régression spontanée complète avec guérison définitive vérifiée à l'autopsie six mois plus tard.

Vingt régressions suivies d'une nouvelle prolifération mortelle cette fois, survenant 15 à 25 jours après l'accouchement.

Six prolifération non modifiées par la gravidité : il est remarquable que dans ces six cas il n'y a pas eu lactation de quelque durée, les mères ayant dévoré leurs souriceaux dans les premiers jours.

Sur huit cas de greffe sur accouchées normales de la première semaine, alors que les souriceaux étaient encore sans poils, nous avons obtenu :

Six greffes complètement négatives (alors que les témoins non gravides fournissaient un pourcentage de 100 p. 100).

Deux greffes positives mais avec évolution particulièrement torpide au début (haricot au bout d'un mois).

Dans la tumeur **A** :

Sur vingt-quatre cas de mise bas survenus entre 10 et 15 jours après la greffe, au moment où les tumeurs étaient grosses comme des haricots ou des petites noisettes, tandis que celle des témoins non gravides atteignaient pour la plupart le volume d'une noix, nous avons observé :

Une régression spontanée très intense, avec absence de prolifération ultérieure : six semaines après l'accouchement, la tumeur

ne dépassait pas le volume d'un gros pois. Opérée à ce moment, il n'y a pas eu de récidive, et l'animal est mort 14 mois plus tard, sans trace de néoplasie à l'autopsie.

Treize régressions incomplètes suivies de prolifération nouvelle amenant la mort. Le début de la nouvelle poussée survenant 15 à 20 jours après l'accouchement.

Dix proliférations non modifiées. Parmi ces 10 cas, six mères avient dévoré leurs petits dans les premiers jours. Nous n'avons pu démêler, dans les 4 autres cas les circonstances qui avaient pu neutraliser l'action inhibitrice habituelle de la lactation sur le développement des néoplasmes.

Nous n'avons pas dans la tumeur **A** pratiqué de greffes sur des souris qui venaient d'accoucher.

Dans la tumeur **M** :

Sur 32 cas d'accouchement survenus de 10 à 20 jours après la greffe, chez des animaux porteurs de tumeurs dont le volume varie entre celui d'un pois et celui d'une noisette, alors que les témoins non gravides ont des tumeurs plus grosses (noisettes à noix), nous avons vu :

Vingt trois cas de régression suivie de guérison complète vérifiée à l'autopsie des souris sacrifiées 2 à 3 mois plus tard.

Neuf cas de régression suivie d'une longue période (un mois) de prolifération ralentie, mais aboutissant cependant à un développement tardif du néoplasme amenant la mort de l'animal.

Sur trois cas de greffe pratiquée sur des souris neuves qui venaient d'accoucher, nous avons eu trois insuccès complets. Les animaux se sont montrés réfractaires à de nouvelles tentatives de greffe avec la même tumeur, un mois et six mois plus tard.

Dans la tumeur **E** au contraire :

Sur douze cas d'accouchement survenus de 10 à 20 jours après la greffe, alors que le volume des tumeurs des animaux gravides ne dépassait pas comme celui des témoins d'ailleurs, la taille d'un pois. Nous avons douze proliférations normales ; et cepen-

dant la plupart des mères avaient allaité et complètement élevé leurs souriceaux.

Dans dix autres cas nous avons fait coïter des souris greffées depuis 3 semaines à un mois, ayant par suite déjà des tumeurs du volume d'une noisette avant d'être enceintes.

Les tumeurs continuent à proliférer sans aucune modification pendant toute la grossesse, et ne présentent aucune régression pendant la période de la lactation.

Enfin, dans quatre cas nous avons greffé la tumeur **E** sur des souris qui venaient de mettre bas, et dans les quatre cas nous avons obtenu une prolifération normale de la tumeur.

La grossesse et l'allaitement paraissent donc sans aucune action sur le développement de la tumeur **E**.

Dans 4 tumeurs spontanées nous avons vu par contre la période de lactation coïncider avec une prolifération plus intense du néoplasme.

Tumeur spontanée **M**[1] :

La souris **M**[1] opérée le 13 janvier d'un épithélioma typique de la mamelle avec formations kystiques, met bas le 30 janvier deux petits qu'elle allaite. Pendant les 17 jours qui avaient suivi l'intervention, pas trace de récidive; la cicatrisation était parfaite au point qu'il était difficile de retrouver la trace de l'incision, même en écartant les poils. Aussitôt après l'accouchement, la tumeur se remet à proliférer *in situ* avec une rapidité telle qu'en quinze jours elle aboutit à une ulcération de près d'un centimètre carré, à rebords saillants et indurés. C'est de cette récidive, que dérivent toutes les générations ultérieures de la tumeur **M**.

Tumeur spontanée **IX** :

La souris **IX** est opérée le 2 octobre 1909, d'un épithélioma mammaire métatypique de la région cervicale. On laisse à dessein dans la plaie un petit fragment de néoplasme. Après l'intervention, on met un jeune mâle dans le bocal de l'opérée, le

7 octobre, guérison opératoire complète qui se maintient jusqu'au 28 octobre, date de la mise bas de 7 souriceaux, dont 6 sont allaités par la mère pendant trois semaines. Le 4 novembre, 7 jours après le début de la lactation, on constate une induration au milieu de la cicatrice jusque-là parfaite. Le 18 novembre, cette tumeur est aussi grosse (cerise) que le néoplasme primitif enlevé lors de l'opération, et en même temps apparaît un nodule (grain de mil) au niveau de la mamelle inguinale du même côté. L'animal meurt cachectique le 28 décembre : les 2 tumeurs réunies forment une masse énorme qui empêchent dans les derniers jours de sa vie l'animal de toucher le sol avec ses pattes.

Ainsi chez cette souris engrossée après une intervention chirurgicale volontairement incomplète, la première semaine de lactation est marquée par la récidive jusque-là latente, et la tumeur dès lors prolifère avec une activité exceptionnelle dans les néoplasmes spontanés.

Tumeur spontanée **X** :

La souris **X** présente le 22 septembre 1909 un épithélioma mammaire métatypique et hémorragique de la région cervicale gauche. Elle est à ce moment au milieu de sa grossesse.

Le 3 octobre, mise bas de cinq petits dont elle mange deux, mais allaite les trois autres.

Le 11 octobre, ablation large de la tumeur avec résections cutanées et musculaires étendues, opération aussi radicale que possible. On supprime l'allaitement après l'intervention.

Dès le 18 octobre, récidive en nappe dans la cicatrice.

Le 24 novembre, mort dans la cachexie (tumeur plus grosse et plus lourde que le reste de l'animal).

Ainsi chez cette souris opérée en période d'allaitement, malgré une intervention aussi complète que possible, la récidive se produit 7 jours plus tard, et la tumeur prolifère au point de donner en 36 jours une masse néoplasique plus importante que le reste du corps.

Tumeur spontanée **XI** :

La souris **XI** apportée au laboratoire le 20 septembre 1909, est au début du dernier tiers de sa grossesse, elle présente une tumeur (épithélioma métatypique) de la mamelle inguinale gauche (haricot).

Le 28 septembre, mise bas de cinq petits dont un est dévoré le jour même, les quatre autres allaités par la mère jusqu'au 3 novembre, date où on les isole.

La tumeur grossit rapidement et du 11 au 9 novembre atteint le volume d'une noisette. Puis elle décroît et le 1er décembre, revient au volume antérieur à la lactation (haricot).

A partir du 3 janvier 1910, nouvelle prolifération qui amène la mort de l'animal avec une tumeur du volume d'une grosse noisette le 31 janvier.

Ainsi chez cette souris, qui n'a été soumise à aucun traitement particulier, la période d'allaitement a coïncidé avec une prolifération néoplasique rapide qui a rétrocédé ensuite pour se reproduire lentement un mois plus tard.

Il est intéressant de comparer ces phénomènes observés dans les tumeurs spontanées de la souris avec ceux que présentent les femmes atteintes de cancer du sein qui deviennent enceintes. Tous les chirurgiens ont vu des cas de ce genre, et remarqué qu'avec la montée du lait coïncide le plus souvent une prolifération intense de la tumeur. Ce sont les circonstances où l'on observe le plus fréquemment ces poussées néoplasiques si rapides qui donnent au sein un aspect phlegmoneux, et sont habituellement décrites sous le nom de *mastite carcinomateuse*.

— Si nous cherchons à résumer les faits que nous venons d'énumérer, nous voyons que pendant la lactation :

Les tumeurs mammaires greffées tendent à régresser.

Les tumeurs mammaires spontanées tendent à proliférer davantage.

Les tumeurs non mammaires ne semblent pas influencées dans leur évolution.

Ces contradictions ne sont qu'apparentes.

Les cancers spontanés sont dus à la métaplasie maligne de la mamelle, et conservent les connexions circulatoires de la mamelle ; au contraire les tumeurs greffées ne peuvent proliférer que grâce à des néoformations vasculaires.

Tout se passe comme si glande mammaire et tumeur mammaire avaient besoin pour leur développement d'une même substance.

Dans les tumeurs spontanées le tissu néoplasique est aussi bien partagé que celui de la glande normale pour absorber cet aliment, il profite comme lui de la poussée congestive qui accompagne la lactation.

Au contraire dans les tumeurs greffées, la glande dont les organes de nutrition sont préformés accapare l'aliment au fur et à mesure de sa production ; le néoplasme dont les organes de nutrition sont encore imparfaits s'en trouve privé, et régresse, se résorbe, ou ne subsiste qu'à l'état de vie ralentie.

Les néoplasmes qui, comme la tumeur **E**, ne sont pas d'origine mammaire, n'ont pas besoin pour leur développement de substances analogues à celles qui sont nécessaires à celui de la mamelle ; leur croissance n'est en rien modifiée par l'évolution de cette glande.

Ces explications ne sont évidemment que des hypothèses toutes provisoires, mais elles nous semblent cadrer avec les faits, et se présenter comme une application particulière séduisante de la doctrine de l'immunité athrepsique.

2° Immunité des animaux vaccinés par une greffe antérieure négative.

On sait que la manière la plus certaine d'immuniser une souris contre les tumeurs de souris, est de greffer sur cet animal un néoplasme qui ne prend pas, un adénome mammaire primitif par exemple. Puis, quelque temps après, on greffe une autre tumeur plus virulente, on arriverait ainsi au bout de deux ou trois transplantations négatives à rendre l'animal complétement réfractaire à l'inoculation de toute tumeur de souris, quelle que soit sa variété histologique.

Nous avons constaté nous-même à maintes reprises le phénomène, et avons obtenu par ce procédé des animaux réfractaires aux tumeurs **F M** et **A** et même à la tumeur **E** qui, malgré sa prolifération plus lente et sa malignité moindre, nous a souvent donné des succès alors que l'animal était parvenu à résorber des greffons des trois autres tumeurs.

La résorption d'un fragment néoplasique ne met d'ailleurs pas toujours les souris à l'abri du développement d'une nouvelle greffe faite avec le même néoplasme :

Au début de nos recherches nous ne disposions que d'un nombre très limité d'animaux. Aussi nous est-il arrivé de greffer plusieurs fois la même souris avec la même tumeur à trois semaines ou un mois d'intervalle.

Il est intéressant de noter par exemple que dans $\mathbf{M}^{20}$, sur 12 souris greffées il n'y en avait que trois neuves, qui toutes trois sont restées négatives. Les deux souris positives avaient été greffées sans résultat avec la même tumeur **M**, l'une deux mois, l'autre six semaines auparavant.

Mais les observations les plus remarquables sont celles des tumeurs spontanées XVI et XVII apparues chez des souris immunisées par une transplantation négative antérieure. Nous avons décrit au chapitre I^er^, p. 24, les conditions dans lesquelles étaient apparues ces tumeurs chez des animaux négatifs, antérieurement greffés avec la tumeur **M**. Dans ces conditions toute confusion avec une récidive ou avec une tumeur spontanée chez un animal non traité nous paraît impossible.

Ces deux cas nous paraissent d'autant plus intéressants que beaucoup d'auteurs considèrent l'immunité conférée par une greffe négative comme une *immunité antinéoplasique* vraie, mettant l'organisme à l'abri du développement de la tumeur quels qu'en soient le type et l'origine.

Récemment même notre maître le professeur Pierre Delbet a proposé une application de ces conceptions à la thérapeutique humaine : après avoir broyé la tumeur qu'il vient d'extirper, de manière à détruire les éléments cellulaires ou tout au moins

leurs connexions, et avoir rendu ainsi toute greffe impossible, il injecte sous la peau de l'opéré la masse anhiste ainsi obtenue, espérant que la résorption des produits cancéreux, donnera au malade une immunité définitive contre sa tumeur (Association française pour l'étude du cancer, 17 janvier 1910).

Cependant Bashford, Moreschi, et d'autres, ont depuis longtemps montré que l'on pouvait obtenir une immunité comparable sinon aussi intense, en greffant préalablement aux animaux non plus des tumeurs plus ou moins bénignes, mais du sang de souris, des embryons de souris pilés, et surtout de la glande mammaire en lactation.

Il était vraisemblable d'après ces recherches que l'immunité conférée était non pas une immunité contre les tumeurs en tant que néoplasmes, mais contre les tumeurs en tant que tissu de souris greffé à une souris. En un mot, que c'était moins une immunité contre le cancer qu'une *immunité contre la greffe* elle-même, et que par conséquent rien n'empêcherait le développement d'une tumeur spontanée chez une souris immunisée contre la greffe de tumeur. Mais les tumeurs spontanées sont rares, et l'on ne conserve guère dans les laboratoires les souris négatives.

Nous avons conservé toutes les nôtres dans le but de vérifier éventuellement la réalité du phénomène ; nous sommes heureux d'avoir pu le constater à deux reprises.

*
* *

Les quelques phénomènes d'immunité que nous venons de passer en revue notamment les phénomènes d'immunité acquise au cours de la lactation, ou par vaccination antérieure, montrent une fois de plus combien la biologie des tumeurs transplantées diffère de celle des tumeurs nées sur place, et avec quelle prudence on doit utiliser dans l'étude des néoplasmes spontanés, les données acquises au cours de l'observation des tumeurs greffées.

DEUXIÈME PARTIE

RADIOTHÉRAPIE

CHAPITRE VI

ACTION DESTRUCTIVE DES RAYONS X SUR LES ÉPITHÉLIOMAS MALPIGHIENS

Nous avons examiné histologiquement dix-neuf tumeurs malpighiennes traitées par la radiothérapie. Sur ces dix-neuf tumeurs, treize ont été traitées par nous à l'hospice de Bicêtre dans le laboratoire de radiologie de notre maître, le professeur Pierre Marie, et sous sa direction (1). La plupart des malades appartenaient à la salle des chroniques chirurgie (cancers inopérables) [2].

Deux malades sont morts des progrès de leur tumeur (cancer de la langue deux fois opéré, branchiome malin trois fois opéré).

Quatre ont succombé à des affections intercurrentes pendant le traitement (pneumonie du sommet, hémorragie cérébrale,

(1) Nous tenons à rappeler que toutes nos recherches radiologiques ont été entreprises avec la précieuse collaboration de notre ami le docteur Raulot-Lapointe.

Nous donnerons, à propos de chaque malade, autant de détails que possible sur la technique radiologique employée, pour qu'on puisse contrôler nos résultats. Les unités H sont mesurées à l'aide des pastilles Sabouraud-Noiré, le degré de pénétration des rayons, soit à l'aide du spintermètre, soit avec le radiochromomètre de Benoît.

Nous ne considérons nullement la technique que nous avons employée, et que nous avons d'ailleurs sans cesse cherché à améliorer, comme à l'abri de la critique. Les faits constatés par l'examen histologique méthodique des tumeurs irradiées nous ont au contraire amené à beaucoup modifier en ces derniers temps les doses employées, et surtout la filtration. Nous nous proposons de revenir sur cette question pratique dans un travail prochain.

(2) Nous exprimons toute notre reconnaissance à M. le docteur Riche, chirurgien de Bicêtre, qui a bien voulu nous confier le traitement de ces malades.

broncho-pneumonie, hémorragie des capsules surrénales), et nous avons pratiqué une autopsie complète.

Quatre sont entièrement guéris.

Trois ont refusé de continuer le traitement.

Nous avons pu ainsi employer deux méthodes :

Celle des *biopsies successives* : une biopsie avant chaque séance de radiothérapie. La biopsie était toujours faite en un point comparable de la tumeur.

Celle des *coupes sériées* : étude de toutes les parties de la tumeur, des plus superficielles, ayant reçu le maximum d'*H*, aux plus profondes, qui en ont le moins reçu ; étude faite au moment où, soit une intervention chirurgicale, soit la mort due à une maladie intercurrente, est venue interrompre le traitement.

Ces deux méthodes nous ont donné des résultats tout à fait concordants : les modifications histologiques des éléments néoplasiques paraissent uniquement liées à la quantité d'*H* absorbés et au laps de temps qui sépare l'examen de l'irradiation.

L'étude de nos cas personnels nous a permis d'interpréter les six cas frustes où les renseignements cliniques et radiothérapiques étaient incomplets.

Nous rapporterons d'abord nos observations en commençant par les plus complètes. Puis nous chercherons à résumer les résultats obtenus.

1° Observations où l'on a pu employer l'une et l'autre méthode : biopsies successives et coupes en série.

Observation I.

Épithélioma végétant de la face.

Étude clinique :

Del..., homme de 80 ans entré à Bicêtre le 15 février 1908, pour cancer végétant inopérable de la face.

Le malade voit apparaître, au début de 1906, au niveau de la pommette gauche, un bouton qui grossit progressivement et qu'il considère comme une verrue. L'augmentation de volume, d'abord lente, devient rapide en décembre 1906. La tumeur conserve son aspect corné, mais se lobule, et végète aux dépens des téguments sains vers le nez et surtout vers l'orbite.

Depuis mai 1907, la tumeur oblitère complètement l'œil gauche, le malade ne peut même plus distinguer avec cet œil le jour de la nuit.

Pas d'hémorragies, mais suintement purulent abondant, qui s'accumule souvent sous l'arcade sourcilière et répand une odeur fétide.

Le 18 mai 1908. — La tumeur atteint le volume du poing du malade. Elle fait une saillie qui dépasse de 5 centimètres la saillie de la pommette du côté opposé sain.

On pratique au centre même de la tumeur UNE BIOPSIE AVANT TOUT TRAITEMENT. Le tissu néoplasique est complètement indolore.

Le 19 mai 1908. — 1re *Séance* 2 *H*. Rayons non filtrés. (Spintermètre, 2 à 3 centimètres. Chabaud, 4/10 de milliampère ; 15 minutes à 15 centimètres de l'anticathode).

Le 16 juin 1908. — 2e *Séance* 7 *H* (Total = 9 *H*). Rayons non filtrés. (Spintermètre, 4 centimètres. Chabaud, 1 milliampère ; 30 minutes à 15 centimètres de l'anticathode).

La tumeur a *augmenté* depuis la dernière séance.

Le 30 juin 1908. — 3e *Séance* 12 *H* (Total = 21 *H*). Rayons non filtrés. (Spintermètre à 6 centimètres. Chabaud, 8/10 de milliampère; 30 minutes à 10 centimètres de l'anticathode).

Le suintement a presque disparu, la surface de la tumeur est sèche et flétrie, elle paraît légèrement affaissée.

1re BIOPSIE, au centre même de la tumeur, 42 jours après une séance irritante, 15 jours après une forte séance.

Le 7 juillet 1908. — 4e *Séance* 15 *H* (Total = 36 *H*). Rayons non filtrés. (Spintermètre, 5 à 6 centimètres. Chabaud, 8/10 de milliampère; 40 minutes à 10 centimètres de l'anticathode).

La tumeur s'est affaissée de plus de la moitié de son volume, le malade non seulement distingue avec son œil gauche la lumière de l'obscurité, mais a encore recouvré la plus grande partie de son champ visuel. Il peut remuer la paupière gauche, ce qui ne lui était pas arrivé, dit-il, depuis un an.

2e Biopsie au centre même de la tumeur, 50 jours après une séance irritante, 3 semaines après la première forte séance.

Le 13 juillet 1908. — Le malade contracte une pneumonie du sommet droit, à laquelle il succombe le cinquième jour. La tumeur s'est encore affaissée, on ne constate plus aucune saillie appréciable au niveau de la joue gauche. Les téguments ne sont plus infiltrés qu'au niveau de l'ancien point d'implantation de la tumeur. Au centre, exulcération sèche de la dimension d'une pièce de 5 francs.

Le 18 juillet 1908, décès.

Autopsie :

L'autopsie ne peut être pratiquée, mais aussitôt après la mort on prélève de nombreux fragments, distinguant avec soin les régions périphériques qui ont reçu relativement peu de rayons, des régions centrales qui ont reçu la dose totale.

Étude histologique : *a) Biopsies successives* :

Biopsie antérieure au traitement : Les préparations montrent des travées épithéliales pleines formées de grosses cellules claires, dépourvues de prolongements épineux. Un grand nombre de ces éléments présentent des mitoses, pour la plupart typiques. Par places on trouve une légère tendance de quelques cellules à la kératinisation, mais ce phénomène est toujours mono-cellulaire ou limité à un groupe de deux ou trois cellules, nulle part de véritables globes épidermiques.

Le stroma, très grêle, contient quelques fibroblastes et quelques leucocytes (la tumeur était ulcérée).

1re Biopsie (42 jours après une séance irritante 8 jours après une forte séance) : En comparant les préparations avec celles de

la biopsie antérieure au traitement on est d'abord frappé même au faible grossissement par l'augmentation de volume considérable des cellules et de leurs noyaux (deux et trois diamètres). Les noyaux hyperplasiés bourgeonnent et demeurent très chromophiles, mais non pycnotiques. Par contre les mitoses sont bien moins nombreuses et celles que l'on rencontre sont pour la plupart atypiques. Beaucoup d'éléments présentent des inclusions pseudo-parasitaires. On voit apparaître dans le protoplasme des granulations de volume divers qui ne présentent pas les réactions histochimiques de l'éléidine normale, mais semblent néanmoins marquer un premier stade de l'évolution cornée. Pas de modification appréciable du stroma.

2e Biopsie (50 jours après une séance irritante, 15 jours après une forte séance) : Presque tous les éléments épithéliaux sont complètement transformés en petites masses cornées qui se fragmentent, si bien, que les contours cellulaires tendent à disparaître. Les noyaux qui sont encore colorables sont pycnotiques ou réduits en fragments disséminés dans la cellule. Par places on retrouve des membranes nucléaires encore distinctes, mais dépourvues de chromatine. Le stroma n'est toujours pas modifié.

b. Coupes sériées (Fragments prélevés après la mort, 55 jours après séance irritante, 24 jours après le début du traitement efficace :)

Zone périphérique : Sous un épiderme, aminci et nivelé, dépourvu de papilles et de phanères, on voit des travées épithéliomateuses qui infiltrent le derme. Nulle part on ne retrouve l'aspect antérieur au traitement : les cellules présentent à des degrés divers les altérations constatées sur la seconde biopsie.

Zone moyenne : Masses cornées énormes, formées de lamelles disposées sans aucune orientation concentrique, et parsemées de noyaux en pycnose et en caryorrhexis. Les masses cornées sont en outre infiltrées de polynucléaires. Ces éléments sont d'autant plus abondants qu'on se rapproche davantage de la zone centrale.

Zone centrale : Masses cornées envahies par des leucocytes,

des fibroblastes jeunes et des cellules plasmatiques, caractérisées par leurs noyaux en rosace et leur protoplasma basophile. En certains points même on est en présence d'un véritable tissu cicatriciel ne renfermant que de loin en loin des cellules épithéliales isolées ou groupées par deux ou trois, nous considérons ces éléments réduits de volume, à noyau très chromophile mais non pycnotique, à protoplasma basophile, comme des cellules en état de vie ralentie, qui auraient été susceptibles en cas de survie du malade et d'interruption du traitement, de proliférer à nouveau.

La délimitation de ces trois zones est schématique ; elles s'interpénètrent d'une façon irrégulière, mais on ne trouve point d'éléments cornés et encore moins de tissu cicatriciel à la périphérie; on ne trouve pas de cellules épithéliales vivaces au centre.

Observation II

Ulcus rodens des paupières.

Étude clinique :

Chev..., homme de 76 ans entré à Bicêtre le 19 mai 1908, avec une tumeur ulcérée et végétante de la paupière supérieure droite.

Le début de la tumeur remonte à mars 1907. A cette époque le malade remarque un petit bouton au niveau de la paupière supérieure droite, près de l'angle interne de l'œil. Ce bouton grossit progressivement, et s'ulcère en juillet 1907. Depuis janvier 1908 l'ulcération a gagné la paupière inférieure droite et les bords ont végété au point de former un écran opaque qui oblitère la plus grande partie du champ visuel. Lorsque le malade regarde droit devant lui, il ne peut distinguer avec son œil droit le jour de la nuit ; lorsqu'il lève les yeux, il aperçoit avec cet œil le mouvement des feuilles des arbres. La tumeur est très douloureuse, et donne fréquemment lieu à un petit suintement hémorragique.

Le 5 juillet 1908. — Biopsie avant traitement : on prélève un petit fragment du bord végétant de la paupière supérieure.

Le 9 juillet. — 1re *Séance* 5 *H.* Rayons non filtrés (spintermètre à 6 centimètres. Chabaud, 8/10 de milliampère; 20 minutes à 15 centimètres de l'anticathode). Protection de l'œil avec une coque de plomb.

Le 16 juillet. — 2e *Séance* 5 *H.* (Total = 10 *H*). Rayons non filtrés. (Spintermètre à 7 centimètres. Chabaud, 8/10 de milliampère, 20 minutes à 15 centimètres de l'anticathode). Protection de l'œil avec une coque de plomb.

Le malade dit ne plus avoir souffert de son œil depuis la dernière séance.

Les hémorragies ont cessé quatre jours après la radiothérapie, et ne se sont plus reproduites depuis.

1re Biopsie (8 jours après début du traitement) : On prélève un petit fragment du bord végétant de la paupière supérieure.

Le 23 juillet. — 3e *Séance* 10 *H.* (Total = 20 *H*). Rayons filtrés (1) 1 millimètre d'aluminium. (Spintermètre à 9 centimètres. Chabaud, 8/10 de milliampère 40 minutes à 15 centimètres de l'anticathode.) Protection de l'œil avec une coque de plomb.

Les végétations se sont affaissées, le malade distingue la lumière de l'obscurité en regardant droit devant lui ; il peut même reconnaître les objets volumineux. Douleurs et hémorragies n'ont pas reparu.

2e Biopsie (15 jours après début du traitement) : On prélève un petit fragment du bord de la paupière supérieure.

Le 12 octobre. — 4me *Séance* 10 *H.* (Total = 30 *H*). Rayons filtrés 1 millimètre d'aluminium. (Spintermètre à 8 centimètres. Chabaud. 1 milliampère 35 minutes à 15 centimètres de l'anticathode). Protection de l'œil avec une coque de plomb.

La radiothérapie a été interrompue pendant les deux mois de

(1) Dans les séances ou nous avons employé des filtres, le nombre d'*H* indiqués, répond à la dose qu'aurait absorbée la peau à la distance et dans les conditions déterminées, abstraction faite de la quantité arrêtée par les filtres décrits.

vacances. Cependant les végétations néoplasiques ont continué à décroître pendant tout le mois d'août, et au début de septembre, le malade voit aussi bien d'un œil que de l'autre. Douleurs et hémorragies n'ont pas reparu. Le bord libre des deux paupières au niveau de l'angle interne de l'œil droit est encore irrégulier et induré, mais il paraît revêtu d'un épiderme normal, plus trace d'ulcération.

3me BIOPSIE (3 mois après début du traitement). On prélève un petit fragment du bord irrégulier, induré de la paupière supérieure ; cette biopsie est un peu douloureuse, alors que les trois précédentes étaient complètement indolentes.

Le 22 octobre, on trouve le matin au réveil le malade dans son lit, présentant les symptômes d'une hémiplégie droite complète avec aphasie. A partir de ce moment il n'est plus transportable, et on doit abandonner définitivement la radiothérapie.

Pendant six semaines la lésion palpébrale ne présente pas de modifications appréciables. Mais le 15 décembre on voit de nouvelles végétations apparaître au niveau du bord libre de la paupière supérieure dans l'angle interne de l'œil.

Dès le début de décembre les fesses et le sacrum se couvrent d'escharres.

Le malade meurt dans le coma le 9 janvier 1909.

Au moment de la mort les végétations néoplasiques recouvrent à nouveau une grande partie de la fente palpébrale lorsque l'œil est ouvert.

Autopsie :

A l'autopsie (10 janvier), on trouve des lésions de néphrite interstitielle. Reins atrophiques, gros cœur, avec parois du ventricule gauche épaissies, hyperplasie corticale et médullaire des surrénales. L'hémisphère cérébral gauche, est dilacéré en son centre par une grosse hémorragie cérébrale qui a détruit la zone de Wernicke. Le foie est volumineux et congestionné ; les poumons présentent de la congestion hypostatique, les petites bronches contiennent du pus aux deux bases.

Les deux paupières droites sont fixées en totalité dans le liquide de Dominici.

Étude histologique : *a) Biopsies successives :*

Biopsie antérieure au traitement : Le fragment très petit, est entièrement formé de tissu néoplasique : travées épithéliales pleines formées de cellules à gros noyaux clairs, à protoplasma peu abondant et basophile, dépourvues de prolongements épineux. Les cellules périphériques, semblent étirées à la périphérie des travées, ce qui leur donne par place un aspect presque fusiforme. Quelques noyaux bourgeonnants. Très rares figures de mitose. Aucune tendance à la kératinisation. Le stroma est formé de tissu conjonctif adulte riche en fibres de collagène, infiltré de quelques leucocytes polynucléaires (tumeur ulcérée).

1re Biopsie (8 jours après le début du traitement) :

L'image histologique est identique à celle de la biopsie antérieure au traitement, aucune modification des travées épithéliomateuses ni du stroma. (Période de latence).

2me Biopsie (15 jours après le début du traitement) : Le fragment prélevé tout à fait à l'angle interne de l'œil, est recouvert d'un revêtement épidermique. Le corps muqueux et surtout la couche granuleuse et la couche cornée sont épaissies ; on ne trouve pas trace de poils ni de glandes ; les travées épithéliomateuses arrivent au contact de la couche basale avec laquelle elles se continuent. Le stroma est adulte et non modifié. Tandis que les cellules du corps muqueux pourvues de prolongements épineux très nets, ne présentent aucune monstruosité cellulaire, les cellules épithéliomateuses atypiques sous-jacentes, dépourvues de ces prolongements, sont très irrégulières de dimension et de structure : un grand nombre d'entre elles dépassent 2 ou 3 fois en diamètre les éléments des biopsies antérieures, elles présentent de volumineux noyaux bourgeonnants ; leur protoplasma se charge de granulations acidophiles, ou prend l'orange d'une manière intense et diffuse (maturation monstrueuse et kératinisation atypique mono-cellulaire).

3me Biopsie 3 mois après le début du traitement, 2 mois et demi après 20 *H*) :

Le fragment prélevé au niveau du bord libre cicatrisé de la paupière supérieure, est revêtu d'un épiderme aminci, réduit à trois ou quatre assises cellulaires. La couche superficielle du derme est nivelée : absence complète de papilles, de poils et de glandes, tissu conjonctif adulte, formé de rares cellules conjonctives, et de très grosses fibres de collagène. Pas trace d'inflammation ni d'éléments néoplasiques dans cette zone.

Dans la profondeur au contraire on voit de grêles travées épithéliomateuses conservées dans un épais stroma conjonctif. Les cellules de ces travées paraissent plus petites, et surtout leur noyaux sont plus foncés, plus compacts, leur protoplasma plus basophile (cellules à l'état de vie ralentie) que dans la biopsie antérieure au traitement ; elles ne présentent ni mitoses, ni figures de monstruosité cellulaire on de de kératinisation atypique.

b) Coupes sériées (Totalité des deux paupières prélevées après la mort, 9 mois après le début du traitement, 30 *H* en quatre séances), trois mois après cessation de toute radiothérapie).

Paupière inférieure : La paupière inférieure est revêtue d'un épiderme normal, pourvu de poils et de glandes sébacées et sudoripares. Si l'on compare ces phanères avec ceux que présente une paupière inférieure d'un homme de même âge, n'ayant jamais eu de lésions palpébrale, on est frappé de leur gracilité ; les poils et surtout les glandes sébacées, ont un diamètre deux à trois fois moindre que le témoin, mais on ne trouve aucune lésion cytologique appréciable. Le derme est très scléreux, sans vestige inflammatoire. Dans la zone superficielle du derme, on trouve de nombreux amas de substance chromophobe, divisée en plaquettes anhistes ; au milieu de ces plaquettes quelques rares débris nucléaires. Nulle part, de cellules néoplasiques vivantes.

Paupière supérieure : La paupière supérieure est en partie ulcérée, en partie revêtue d'épiderme.

Les régions ulcérées sont en tous points comparables aux

images fournies par la biopsie avant radiothérapie, et par la première biopsie en période latente : c'est la récidive formée de tissu néoplasique en prolifération active.

Les régions revêtues d'épiderme présentent plusieurs zones distinctes :

Zone superficielle : Épiderme aminci, dépapillé, dépourvu de phanères (radiodermite atrophique) ; chorion scléreux, infiltré d'éléments infectieux, et de nodules inflammatoires au voisinage de l'ulcération ; contenant plus loin des amas de substance chromophobe, vestiges de cellules néoplasiques détruites, analogues à ceux que nous avons décrits dans la paupière inférieure.

Zone moyenne : Dans un stroma scléreux très épais, de très grêles travées épithéliomateuses formées d'éléments à noyaux compacts, à protoplasma basophile.

Zone profonde : Travées épithéliomateuses en prolifération active, semblables à celle de la région ulcérée ; stroma grêle.

Nous ne trouvons plus nulle part sur les fragments prélevés à l'autopsie de figures de monstruosité et de kératinisations mono-cellulaires analogues à celles de la deuxième biopsie, mais il est bon de remarquer, qu'au moment de l'autopsie il y avait trois mois que la tumeur était à l'abri des rayons X.

Observation III

Ulcus rodens du cou.

Étude clinique :

Lep..., homme de 70 ans, chapelier, entré à Bicêtre le 15 janvier 1909, avec une vaste ulcération à rebords indurés, à fond sanieux occupant la totalité des régions carotidienne et sus-claviculaire gauche.

Le début de la tumeur remonte à mai 1908. A cette époque le malade s'aperçut qu'il avait au milieu de la région cervicale latérale gauche une induration légèrement douloureuse, adhérente

à la peau, et qu'il compare à une grosse amande. Un médecin consulté, fait le diagnostic d'adénite.

A la fin juin, l'induration s'ulcère en son centre, et cette ulcération gagne rapidement en profondeur et surtout en étendue. Depuis juillet 1909, suintement et hémorragies répétées plusieurs fois par jour. Douleurs très vives à irradiations dans l'oreille et la mastoïde gauche, survenant par crises.

A l'entrée du malade, on constate de l'amaigrissement et une anémie très prononcée. Appétit encore conservé, mais dégoût prononcé pour la viande. L'ulcération presque régulièrement ovalaire mesure 18 centimètres sur 12 environ. Au fond de la plaie le sterno-cléido-mastoïdien est à nu, recouvert de végétations grisâtres tachetées de sang. Les rebords sont surélevés et cartonneux. Pas de ganglions appréciables cliniquement.

Le 20 janvier 1909. — Biopsie avant traitement : On prélève un fragment du bord inférieur de l'ulcération et quelques millimètres du fond. Hémorragie abondante, arrêtée par l'antipyrine.

Le 26 janvier. — 1re *Séance* 10 *H.* Rayons non filtrés. (Spintermètre à 8 cent. Chabaud, 8/10 de milliampère ; 40 minutes à 15 centimètres de l'anticathode).

Le 2 février. — 2e *Séance* 7 *H.* (Total = 17 *H.*) Rayons non filtrés. (Spintermètre à 7 cm. Chabaud, 8/10 de milliampère ; 30 minutes à 15 centimètres de l'anticathode).

Le malade dit avoir moins souffert, le suintement a diminué, les hémorragies persistent.

1re Biopsie, (8 jours après le début du traitement) . A cette biopsie comme à la précédente et, comme aux quatre suivantes on prélève chaque fois une tranche du bourrelet, et un fragment voisin, du fond de l'ulcération.

Le 9 février. — 3e *Séance* 10 *H.* (Total = 27 *H.*) Rayons filtrés 3 millimètres verre (Spintermètre à 8 cm. Chabaud 8/10 de milliampère ; 40 minutes à 15 centimètres de l'anticathode).

Les douleurs continuent à diminuer, les hémorragies sont moins abondantes. Pas de modification clinique de l'ulcération.

2e Biopsie (15 jours après le début du traitement).

Le 16 février. — 4e *Séance* 10 *H.* (Total = 37 *H.*) Rayons filtrés 2 millimètres verre. Spintermètre à 9 cm. Chabaud 8/10 de milliampère; 40 minutes à 15 centimètres de l'anticathode).

Les douleurs locales ont presque disparu, l'otalgie paroxystique persiste. Les hémorragies ont complètement cessé. Les rebords de l'ulcération commencent à s'affaiser.

3e Biopsie, (3 semaines après le début du traitement).

Le 23 février. — 5e *Séance* 10 *H.* Total = 47 *H.*) Rayons filtrés 3 millimètres verre. Spintermètre à 10 centimètres. Chabaud, 1 milliampère, 35 minutes à 15 centimètres de l'anticathode).

Le fond de la plaie commence à se déterger, les végétations centrales s'affaissant comme les rebords.

Le 2 mars. — 6e *Séance* 10 *H.* (Total = 57 *H.*) Rayons non filtrés. (Spintermètre à 6 centimètres. Chabaud 8/10 de milliampère ; 40 minutes à 15 centimètres de l'anticathode).

Les deux diamètres de l'ulcération ont diminué (16 × 10 centimètres), la plaie est moins profonde, le fond est devenu rose au lieu de gris, il est dépourvu de végétations et finement granuleux, les bords affaissés sont moins durs.

L'otalgie persiste. Les hémorragies n'ont pas reparu, le malade mange mieux.

Le 16 mars. — 7e *Séance* 10 *H.* (Total = 67 *H.*) Rayons non filtrés. (Spintermètre à 7 centimètres. Chabaud 8/10 de milliampère ; 40 minutes à 15 centimètres de l'anticathode). Le centre de l'ulcération, présentant un petit point de sphacèle, on protège le centre de la plaie pendant l'irradiation par un disque de plomb de 5 millimètres d'épaisseur, séparé des tissus, par un centimètre d'épaisseur de gaze pour éviter les rayons secondaires.

4e Biopsie, (6 semaines après le début du traitement.)

Le 23 mars. — 8e *Séance* 5 *H.* (Total = 72 *H.*) Rayons non filtrés. (Spintermètre à 7 centimètres. Chabaud 8/10 de milliampère ; 20 minutes à 15 centimètres de l'anticathode).

Le point sphacélé central est détergé. Le fond de la plaie a un aspect homogène.

5e Biopsie (7 semaines après le début du traitement).

Le 30 mars. — 9e *Séance* 12 *H.* (Total = 84 *H.*) Rayons filtrés, 2 millimètres aluminium (Spintermètre à 9 centimètres. Chabaud 1 milliampère; 42 minutes à 15 centimètres de l'anticathode).

La plaie ne mesure plus que 14 × 9 centimètres. Les bords ne fond plus de saillie appréciable.

6e Biopsie, (2 mois après le début du traitement).

Le 27 avril, le malade est atteint de bronchite avec congestion pulmonaire, qui rend son transport impossible.

Le 4 juin, poussée de bronchopneumonie avec catarrhe suffocant, qui entraîne la mort du malade en 48 heures.

Autopsie :

A l'autopsie (7 juin), on trouve de l'œdème généralisé des deux poumons, avec pus dans les bronchioles des bases ; le foie est mou, gras et gros ; le cœur droit est dilaté, pas de lésion valvulaire ; les reins paraissent peu lésés.

La plaie cervicale, très rétrécie surtout dans le sens transversal (12 × 7) est entouré d'un rebord plus net que lors de la 9e séance (2 mois d'interruption de traitement). On prélève pour l'examen histologique la totalité de l'ulcération et des téguments voisins.

Étude histologique : *a) biopsies successives* :

Biopsie antérieure au traitement : Épithélioma malpighien atypique (ou tubulé, ou baso-cellulaire) caractérisé par des travées épithéliales formées de cellules à gros noyaux ovalaires, à protoplasma dépourvu de prolongements épineux. Nombreuses mitoses, très rares noyaux bourgeonnants. Aucune tendance à la kératinisation. Le stroma est formé de tissu conjonctif adulte, infiltré de leucocytes, au voisinage de l'ulcération. Le bourrelet qui entoure l'ulcération est recouvert par un épiderme normal pourvu de glandes et de poils ; des éléments néoplasiques occupent la surface de l'ulcération, ils ne sont recouverts à ce niveau que par un exsudat fibrineux rempli de leucocytes et d'hématies en hémolyse.

1re Biopsie (8 jours après le début du traitement) :

Pas de modification appréciable, de l'image histologique.

2e Biopsie (15 jours après le début du traitement) : Le fragment superficiel (4 mm. de profondeur) ne contient que des éléments néoplasiques modifiés, aussi bien dans la zone épidermique du bourrelet, qu'au niveau du fond de l'ulcération : le diamètre des cellules est trois ou quatre fois plus grand que lors de la 1re Biopsie, les formes monstrueuses des noyaux loin d'être l'exception sont ici la règle, le protoplasma contient de nombreuses figures d'inclusion (pseudo-parasites), il se charge de granulations acidophiles, ou est transformé en un petit bloc fortement coloré par l'orange comme la couche cornée de l'épiderme; les noyaux de ces derniers éléments sont pycnotiques.

Par endroits deux ou trois cellules ainsi kératinisées s'agglomèrent formant de minuscules ébauches de globes à disposition concentrique en pelure d'oignon. Le stroma est beaucoup plus riche en leucocytes que dans les biopsies précédentes, ces éléments pénètrent au milieu des travées épithéliales entre les cellules, et jusque dans leur intérieur.

3e Biopsie (21 jours après le début du traitement) : Au niveau du fragment d'ulcération, toute trace d'éléments épithéliomateux a disparu on ne trouve plus que du granulome.

Au niveau du bourrelet, l'épiderme est un peu modifié, mais les phanères, poils et glandes subissent une involution vers le type malpighien, involution d'autant plus facile à juger, qu'elle est par place, incomplète, et qu'on trouve encore de-ci de-là quelques glandes sébacées par exemple au milieu d'une saillie épidermique, semblant un prolongement interpapillaire géant (cf. fig. 29, F'). Les prolongements interpapillaires primitifs par contre, et les papilles tendent à se niveler. — Dans la couche superficielle du chorion, tissu conjonctif scléreux enserrant de petites masses de substance chromophobe, qui ne présentent plus dans leur ensemble les réactions colorantes de la kératine, mais au milieu desquelles on retrouve quelques éléments acidophiles homogènes, à noyau pycnotique ou en karyolyse; ces éléments révèlent l'origine de

ces masses aux dépens de travées épithéliomateuses entièrement kératinisées. Des leucocytes polynucléaires, et des fibroblastes jeunes, fragmentent ces blocs de corne, qui ne présentent nulle part l'architecture concentrique des globes épidermiques habituels dans les épithéliomas typiques. — Dans la profondeur du derme, on voit quelques travées épithéliomateuses formées de cellules monstrueuses en voie de dyskératose plus ou moins avancée.

4e Biopsie (6 semaines après le début du traitement) : Les coupes donnent des images identiques à celle de la 3e Biopsie, mais le fragment était beaucoup plus épais (10 millimètres au lieu de 3) on trouve des boyaux épithéliaux non modifiés dans la profondeur de la zone ulcérée comme dans celle du bourrelet.

La couche de granulome au niveau de l'ulcération, et celle de sclérose dermique sans éléments néoplasiques au niveau du bourrelet, sont beaucoup plus épaisses.

5e Biopsie (7 semaines après le début du traitement) : Le fragment biopsié étant trop superficiel, les coupes ne contiennent aucun élément néoplasique.

6e Biopsie (2 mois après le début du traitement) : Même observation que pour la biopsie précédente, mais l'épiderme périphérique présente à un haut degré les lésions de la radiodermite chronique atrophique (cf. fig. 22, A et 28, AD).

b) *Coupes sériées :* (Totalité de la tumeur après la mort ; 3 mois et demi après le début du traitement : 84 *H* en 9 séances ; deux mois après cessation de toute radiothérapie).

En numérotant nos fragments, nous avons pu reconstituer la structure de l'ensemble de la tumeur au moment de l'autopsie, procèdant en surface depuis la peau saine d'un côté, jusqu'à la peau saine du côté opposé, en profondeur depuis le revêtement superficiel du bourrelet et de l'ulcération, jusqu'au sterno-mastoïdien et aux vaisseaux et nerfs du cou.

Pour résumer les résultats obtenus, il nous suffira d'examiner l'état de la tumeur au centre, qui, malgré une protection à la

7e Séance a de beaucoup reçu la plus grande quantité d'*H*, et à la périphérie recouverte d'épiderme, qui en a reçu le moins.

Au centre, en allant de la superficie à la profondeur, les deux premiers millimètres ressemblent tout à fait à une préparation d'ulcère variqueux : tissu de granulation à la surface, puis sclérose jeune avec peu de fibres conjonctives, puis sclérose adulte formée d'énormes travées de collagène avec fibroblastes atrophiques, mais enfermant cependant par place entre leur réseau de petits nodules inflammatoires remplis de polynucléaires. Au-dessous de cette zone, la sclérose adulte continue, mais dans les intervalles des bandes conjonctives au lieu d'amas inflammatoires où prédominent les polynucléaires, on trouve des îlots de sclérose jeune, sans leucocytose locale.

Plus profondément, les îlots de sclérose jeune sont remplacés par des masses chromophiles infiltrées de polynucléaires de fibroblastes jeunes ; et de cellules géantes du type phagocytaire ces masses contiennent des cadavres de cellules épithéliomateuses à tous les stades de la kératinisation uni-cellulaire.

Dans le centre même de la tumeur, on arrive jusqu'au sterno-mastoïdien sans rencontrer de travées épithéliomateuses vivaces.

Le muscle paraît peu lésé sur les préparations faites avec les méthodes usuelles, on note cependant une légère sclérose interstitielle.

Les gros vaisseaux du cou, et les nerfs (pneumogastrique et plexus cervical profond), ne paraissent pas non plus atteints de lésion appréciable. Par contre les artères de petit calibre que nous rencontrons dans la sclérose sus-jacente au sterno-mastoïdien, présentent à des degrés divers de la vascularité oblitérante.

A la périphérie. On rencontre successivement en allant de la surface à la profondeur :

Un épiderme dépapillé et dépourvu de phanères (radiodermite atrophique) ;

Un chorion scléreux ;

Un chorion scléreux renfermant des masses cornées à divers stades de kératinisation mono-cellulaire ;

Un chorion scléreux renfermant des travées épithéliales grêles contenant des cellules épithéliomateuses à noyau compact et à protoplasma basophile;

Un stroma grêle traversé par des travées épithéliomateuses non modifiées en apparence.

Les tissus sous-jacents, muscles vaisseaux et nerfs, ne présentent aucune particularité notable.

Observation IV

Épithélioma récidivé de la langue et du plancher de la bouche.

Étude clinique :

Bal. homme de 73 ans, ancien Cent-gardes, peintre en bâtiment, syphilitique, fumeur de cigarettes, remarque en mars 1905 une petite induration du volume d'un pois située sous la langue, et le gênant pour mastiquer certains aliments. Cette nodosité traitée pendant un an avec de la teinture d'iode, grossit et s'ulcère en janvier 1906. En mai 1907, le malade entre à Bicêtre, ayant la plus grande difficulté à manger et à parler. M. Launay l'examine alors, constate une infiltration néoplasique de la pointe de la langue ; aucun ganglion n'est perceptible. Il opère par la voie buccale réséquant une partie étendue de la langue et du plancher de la bouche. En septembre 1907, le malade est opératoirement guéri et reprend son métier de peintre. En janvier 1908 récidive dans la cicatrice qui s'ulcère en février, et commence à être le siège d'hémorragies abondantes.

En juillet 1908 le malade vient nous consulter, et nous prie de tenter sur lui la radiothérapie. A ce moment le néoplasme forme une masse indurée du volume d'une grosse noix qui infiltre le plancher de la bouche adhérant à la peau de la région du menton depuis le sommet de l'angle antérieur du maxillaire jusqu'à 6 centimètres environ en arrière de cet angle.

Du côté de la bouche, le néoplasme végète à travers la muqueuse et forme des saillies en chou-fleur, parsemées de points jaunâtres, qui s'étendent depuis l'angle génien jusqu'à la face inférieure du moignon lingual.

Les ganglions sous-angulo maxillaires et carotidiens ne sont pas perceptibles à la palpation. Le doigt introduit dans la bouche sent des nodules indurés dans l'épaisseur de la langue jusqu'au niveau de sa base. Le malade accuse des douleurs otalgiques insupportables survenant par crises et prédominantes surtout à gauche.

L'extension du néoplasme et la difficulté des voies d'abord nous montre que le succès radiothérapique est illusoire. Mais dans un but palliatif et surtout psychothérapique, nous entreprenons la médication.

Le 16 juillet 1908, Biopsie avant traitement : On prélève une végétation du plancher de la bouche.

Le 21 juillet, 1re *Séance* 5 *H*. Rayons non filtrés (spintermètre à 6 cent. Chabaud, 1 milliampère 35 minutes à 22 centimètres avec un petit localisateur intra-buccal).

Le 28 juillet, 2e *Séance* 5 *H* (Total = 10 *H*.) Rayons non filtrés (spintermètre à 7 cent. Chabaud 8/10 de milliampère; 40 minutes à 20 centimètres avec un petit localisateur intra-buccal).

Le malade dit ne plus avoir souffert à partir du quatrième jour qui a suivi la première séance. Les hémorragies ont cessé en même temps.

Le 4 août, 3e *Séance* 5 *H* (Total = 15 *H*.) Rayons non filtrés (Spintermètre à 8 centimètres, Chabaud, 8/10e de milliampère 20 minutes à 15 centimètres de l'anticathode, avec un petit localisateur intra-buccal).

Douleurs et hémorragies n'ont pas reparu, le malade dit manger plus facilement. Les végétations du plancher buccal sont affaissées. L'induration n'est pas modifiée à la palpation.

1re Biopsie (14 jours après le début du traitement).

La radiothérapie est interrompue pendant les vacances. A la

rentrée en octobre, on constate que les végétations ont reparu dans la cavité buccale et envahi la gencive inférieure ; la masse indurée a augmenté de volume. L'état général et l'appétit sont satisfaisant, les douleurs et les hémorragies ne se sont pas reproduites, devant l'inutilité de la thérapeutique nous prolongeons l'abstention.

En janvier 1909 l'otalgie d'abord, puis les hémorragies reparaissent, le malade nous supplie de recommencer la radiothérapie qui seule, dit-il, l'a soulagé.

Le 26 janvier 1909 4e *Séance*, 6 *H* : Rayons non filtrés, par la bouche et 10 *H* : Rayons filtrés avec 2 millimètres d'aluminium, par la région sus-hyoïdienne. Total = 31 *H*.

(Spintermètre à 6 centimètres, Chabaud, 8/10 de milliampère; 45 minutes à 20 centimètres de l'anticathode, avec un petit localisateur pour l'irradiation intra-buccale ; Spintermètre à 8 centimètres Chabaud 1 milliampère 35 minutes à 16 centimètres de l'anticathode pour l'irradiation sus-hyoïdienne).

Le 2 février 1909, 5e *Séance* 5 *H* (Total = 36 *H*). Rayons non filtrés. (Spintermètre à 8 centimètres Chabaud 8/10 de milliampère 40 minutes à 20 centimètres de l'anticathode avec le petit localisateur intra-buccal.

L'otalgie n'a pas cédé depuis la dernière séance. Le sang ne suinte plus au niveau de la région antérieure du plancher de la bouche, mais de nouvelles hémorragies beaucoup plus abondantes se produisent au niveau du V lingual ; les nodules qu'on sentait à ce niveau par la palpation dès le mois de juillet, ont proliféré et ulcéré la muqueuse.

Le 9 février 1909 hémorragie foudroyante qui emporte le malade malgré une ligature de la carotide externe *in extremis*.

Autopsie. — L'autopsie n'a pu être pratiquée, mais on a pu extirper pour l'examen histologique la totalité de la langue et du plancher de la bouche.

Étude histologique : a) *biopsies successives :*

Biopsie antérieure au traitement : Epithélioma malpighien métatypique infiltrant et détruisant les muscles et les glandes salivaires du plancher de la bouche.

L'épiderme qui recouvre en partie le fragment prélevé par biopsie est à peu près normal, et ne présente pas les lésions de la leucoplasie.

Le tissu néoplasique est formé de travées épithéliales dont les cellules volumineuses à noyaux clairs, présentent d'assez nombreuses mitoses. Ces cellules sont par place munies de prolongements intercellulaires visibles à l'immersion, mais ces épines sont beaucoup plus grêles et moins nettes que celles qui unissent les éléments du corps muqueux normal voisin. En nombre de points elles paraissent faire complétement défaut, et les cellules de la périphérie des travées allongées et étirées ressemblent beaucoup par place aux éléments que l'on rencontre dans l'ulcus rodens. Cependant au centre de quelques travées épithéliales, on voit les éléments se kératiniser sans d'ailleurs passer par le stade cellule à éléidine ; les cellules cornées se disposent concentriquement pour former des perles épidermiques, tout en conservant des noyaux colorables pycnotiques, jusqu'au centre même de ces formations (globes épidermiques en parakératose.

Le stroma peu abondant est infiltré de polynucléaires (ulcération).

1re Biopsie (14 jours après le début du traitement).

Dans le fragment prélevé, pas d'épiderme normal. Les travées épithéliomateuses sont formées de cellules beaucoup plus volumineuses que dans la biopsie précédente. Ces éléments présentent en grand nombre des formes nucléaires bourgeonnantes, et des figures d'inclusion pseudo-parasitaire que l'on ne rencontrait pas avant la radiothérapie.

Les perles cornées sont plus nombreuses, et quelques-unes d'entre elles sont assez volumineuses pour qu'on les distingue à l'œil nu sur les préparations, grâce à leur affinité acidophile.

La polynucléose est plus intense dans le stroma, et surtout on rencontre beaucoup plus de polynucléaires infiltrés au milieu des cellules épithéliomateuses, et agminés au centre des globes cornés. En dehors des globes, nombre de cellules épithéliomateuses présentent des figures de kératose mono-cellulaire à divers stades.

b) *Coupes sériées :* (Totalité de la tumeur après la mort : 6 mois après le début du traitement, 14 jours après la reprise de la radiothérapie qui avait subi une interruption de 5 mois. 36 *H* en tout sur la région sus-hyoïdienne).

Pour résumer les résultats obtenus par l'étude de nombreux fragments il suffit de comparer l'état de la tumeur au niveau de la base de la langue, qui n'a jamais subi d'irradiation directe, et au niveau de la région sus-hyoïdienne, qui a subi à deux reprise la radiothérapie.

Au niveau de la base, de la superficie à la profondeur, la structure reste identique et reproduit sans modification la structure de la biopsie antérieure à la radiothérapie : épithélioma métatypique avec globes épidermiques petits et disséminés en parakératose.

Au niveau de la région sus-hyoïdienne : La structure diffère suivant les zones. A la superficie, même image que dans la première biopsie avant traitement : nombreux et vastes globes cornés infiltrés de polynucléaires ; ces globes sont entourés de cellules pour la plupart très augmentées de volume, et riches en monstruosités (noyaux bourgeonnants, mitoses atypiques, inclusions pseudo-parasitaires) ; beaucoup de ces cellules sont en kératose mono-cellulaire à divers stades.

A mesure qu'on pénètre plus profondément, les globes diminuent de nombre et de volume, les monstruosités et les figures de dyskératose deviennent plus rares.

Au centre, même structure qu'à la base de la langue.

Au contraire, dans la zone tout à fait profonde par rapport à la cavité buccale, au voisinage de la peau sus-hyoïdienne par

conséquent, zone qui a reçu 10 *H* à travers la peau 14 jours avant la mort, les kératinisations exagérées et atypiques, les monstruosités cellulaires reparaissent. Les polynucléaires s'y trouvent plus nombreux que dans la zone centrale, bien que l'ulcération soit plus distante.

Observation V.

Branchiome cervical ulcéré adhérent au corps thyroïde et à la colonne cervicale.

Étude clinique.

Herm... homme de 58 ans, fabricant d'articles de Paris, entré à Bicêtre le 15 janvier 1909, avec une énorme tumeur ulcérée suintante et saignante occupant toute la partie latérale du cou et l'angle sous-maxillaire gauche.

Le malade raconte que le 2 février 1908, par une forte gelée, il a eu un ictus avec perte de connaissance pendant une demi-heure. Pas de paralysie ni d'aphasie; il reprend le lendemain sa vie ordinaire. Mais, à la suite de ce refroidissement, diarrhée abondante avec hémorragies intestinales pendant 3 jours.

Le 10 février 1908, deuxième ictus plus léger, perte de connaissance pendant 5 minutes, le malade peut faire des courses une heure après.

Depuis ces deux ictus, céphalée et étourdissements.

Au début de juin, il va consulter à cet effet, en médecine, à l'Hôtel-Dieu.

Le 20 juin 1908, on constate en médecine une *tuméfaction* de la région latérale du cou à gauche. On l'envoie chez M. Morestin.

Celui-ci porte le diagnostic de branchiome malin.

Le 3 juillet, *opération* incomplète, le chirurgien déclarant lui-même impossible l'ablation complète de la tumeur. Cicatrisation parfaite au bout de 10 jours, le malade reprend ses occupations. Le diagnostic aurait été vérifié histologiquement sur la pièce opératoire.

Fin d'août 1908, *récidive* constatée par le malade qui continue sa vie normale.

15 décembre 1908, *la récidive s'ulcère*, le malade rentre à l'Hôtel-Dieu, en médecine.

Depuis octobre, *amaigrissement* considérable.

Depuis le début de janvier 1909, *hémorragies* quotidiennes répétées, abondantes.

Le 15 janvier, au moment de l'entrée à Bicêtre, la cavité buccale est normale, la langue sèche, le teint gris, l'amaigrissement très marqué.

On sent une masse néoplasique d'une dureté ligneuse infiltrant les téguments, occupant toutes les régions carotidienne et sous-angulo-maxillaire gauche, adhérente à la colonne vertébrale.

La tumeur ne dépasse pas la ligne médiane, elle fait corps avec le lobe thyroïdien gauche, aussi dur qu'elle.

On sent le lobe thyroïdien droit, qui paraît normal à la palpation, mais cette palpation provoque de la douleur.

Le centre de la tumeur est occupé par deux vastes ulcérations à rebords végétants en chou-fleur, donnant continuellement issue à une sanie fétide et sanguinolente.

Le 16 janvier : Biopsie avant radiothérapie.

Le 18 janvier : 1re *Séance*, 5 *H*. 30 minutes à 25 centimètres. Rayons nos 7 et 8, filtrés par un cristal arrêtant les rayons des nos 1 à 4. Ampoule Chabaud.

Le soir de la séance, hémorragie légère ; le lendemain, pas d'hémorragie spontanée, seulement un peu de sang lorsqu'on décolle le pansement.

Le surlendemain et les jours suivants plus d'hémorragie du tout, même au moment du pansement.

Le 26 janvier : 2e *Séance*, 13 *H*. Rayons non filtrés, ampoule Chabaud : 8 *H* sur l'angle de la mâchoire; 5 *H* sur le cou. (Total = 18 *H* en deux applications.)

1re Biopsie (8 jours après le début du traitement).

Les végétations sont couleur jambonnée, elles paraissent légèrement affaissées, leur surface est plus sèche.

Le 2 février : 3e *Séance*, 10 *H.* (Total = 28 *H.*) La tumeur semble affaissée, elle n'a pas saigné depuis la dernière séance.

Douleurs dans la région cervicale postérieure et l'occiput.

Rayons non filtrés.

Le 9 février : 3e *Séance*, 10 *H.* (Total = 38 *H.*) La tumeur a encore diminué d'épaisseur, mais le malade souffre beaucoup Suppuration abondante.

3e Biopsie (3 semaines après le début du traitement).

Le 16 février : 5e *Séance*, 10 *H.*) Total = 48 *H.*) Rayons filtrés verre nos 7 à 12.

4e Biopsie (1 mois après le début du traitement).

Le 2 mars : 5e *Séance*, 14 *H.* (7 *H* sur la région sous-maxillaire. 7 *H* sur la région cervicale.)

Rayons filtrés verre nos 8 à 12. Total = 62 *H.*

Les végétations ont disparu, les ulcérations ont un diamètre réduit, mais elles donnent issue à un pus fétide. L'empâtement profond persiste.

Le malade souffre beaucoup, surtout dans la nuque et l'oreille.

Le 9 mars : Une forte hémorragie, la première depuis le début du traitement.

Le 16 mars : Les ulcérations sont presque cicatrisées, mais on sent au-dessous une collection purulente. Incision chirurgicale, issue de pus fétide.

Le 22 mars : 7e *Séance*, 10 *H.* (Total = 72 *H.*) Rayons filtrés par un cristal arrêtant les rayons des nos 1 à 7. Région latérale du cou.

Tumeur aplatie, ulcérations réduites, le malade souffre moins.

Le 30 mars : 8e *Séance*, 7 *H.* (Total = 79 *H.*) Rayons filtrés n° 7, région postérieure du cou.

La tumeur ne fait plus aucune saillie, les ulcérations semblent en voie de cicatrisation complète, mais le malade éprouve toujours des douleurs laryngées et otiques qui surviennent par crises paroxystiques.

La plaie exhale toujours une odeur très fétide. Le tissu qui l'entoure paraît très enflammé.

Un mois d'interruption complète de la radiothérapie.

Le 12 avril 1909 : 9e *Séance*, 10 *H.* (Total = 89 *H.*) Rayons n° 7 non filtrés, région latérale du cou.

La tumeur a de nouveau augmenté de volume, les deux ulcérations principales se sont réouvertes, et les bords éversés se reprennent à végéter. La suppuration a beaucoup augmenté.

Le 4 mai 1909 : 10e *Séance*, 5 *H.* (Total = 94 *H.*) Rayons n° 7 non filtrés.

Les 2 ulcérations ont fusionné en une plaie unique profonde, à parois cartonnées, à bords décollés. Les bourgeons superficiels sont moins végétants que lors de la dernière séance.

Le 18 mai : 11e *Séance*, 10 *H.* (Total = 104 *H.*) Rayons filtrés par un cristal arrêtant les rayons des nos 1 à 7.

Faiblesse très grande, le malade a eu une hémorragie le matin même. Plaie très profonde (7 à 8 centimètres derrière le sterno).

Le 25 mai : 12e *Séance*, 15 *H.* (Total = 119 *H.*) Rayons filtrés par un cristal arrêtant les rayons des nos 1 à 7).

Pas d'hémorragie depuis la dernière séance, la plaie se creuse toujours.

Les végétations des bords de la plaie se sont affaissées partout, sauf au niveau de la commissure inférieure.

Le 4 juin : 13e *Séance*, 6 *H.* (Total = 125 *H.*) Rayons filtrés n° 7.

Pas de nouvelle hémorragie; la plaie, toujours recouverte d'une fausse membrane, est beaucoup moins profonde. Le pus est bien moins fétide.

Les végétations ont entièrement disparu de la surface de la plaie.

La tumeur commence à s'affaisser à nouveau.

Le malade se plaint d'une forte dyspnée, il tousse, crache, et présente des signes stéthoscopiques de bronchopneumonie.

Le 8 juin, mort asphyxique.

Autopsie : 6 mois après le début du traitement. L'autopsie n'a pu être pratiquée, mais on a prélevé la plus grande partie de la tumeur, qui adhérait à la colonne vertébrale et à la base du crâne.

Étude histologique, a) *Biopsies successives :*

Biopsie antérieure au traitement : Sous un épiderme d'épaisseur normale, pourvu de poils et de glandes sébacées, on trouve le derme infiltré par des travées épithéliales formées de cellules irrégulières à gros noyau rond ovale, à protoplasma abondant légèrement basophile, dépourvu d'épines exoplastiques. Un grand nombre d'éléments sont en karyokinèse souvent irrégulière; très rares noyaux bourgeonnants, pas de figures de kératinisation. Le stroma peu abondant est formé de tissu conjonctif jeune avec fibres de collagène grêles. Il est peu infiltré par les leucocytes malgré le voisinage de l'ulcération.

1re Biopsie (8 jours après le début du traitement).

L'épiderme n'est pas modifié, les cellules des travées les plus superficielles sont un peu plus volumineuses que dans la biopsie précédente, mais l'image histologique est sensiblement la même.

2e Biopsie (15 jours après le début du traitement).

L'épaisseur de l'épiderme n'est pas modifié, mais les phanères, poils et glandes sébacées, sont en involution incomplète, et commencent à perdre partiellement leurs caractères de différenciation pour se rapprocher de la structure du corps muqueux; les papilles du chorion tendant à s'effacer. Les travées épithélioma-teuses, sont en majeure partie formées de cellules monstrueuses, deux ou trois fois plus grosses qu'avant la radiothérapie, avec nombreux noyaux bourgeonnants. Quelques-uns de ces éléments sont en kératose mono-cellulaire.

3e Biopsie (3 semaines après le début du traitement).

Le fragment trop superficiel ne contient aucun élément néoplasique; sous un épiderme épais, on trouve un tissu conjonctif jeune, pauvre en fibres de collagène, infiltré de nodules où les leucocytes s'accumulent. On ne trouve pas trace, dans les préparations, de ces masses cornées dégénérées qui ne prennent plus les colorants et que nous avons souvent rencontrées dans les épithéliomas cutanés.

4e Biopsie, 1 mois après le début du traitement.

Malgré l'épaisseur du fragment (6 millimètres) on ne trouve d'éléments néoplasiques que tout à fait dans la profondeur. L'épiderme comprend plus d'assises que lors des premières biopsies, l'involution des phanères est complète ; on trouve quelques globes cornés typiques entourés d'une couche de cellules à éléidine, dans l'épaisseur même des travées malpighiennes qui remplacent poils et glandes (début de radiodermite hyperplasique, cf. fig. 29).

Sous l'épiderme, chorion formé de tissu conjonctif jeune avec îlots leucocytaires, en tous points comparable à celui de la biopsie précédente. Dans la profondeur, quelques travées épithéliomateuses formées de cellules monstrueuses. Ici encore les figures de dyskératose ne sont pas nombreuses ; à côté d'éléments incontestablement cornés, on trouve des cellules avec noyau pycnotique, dont le protoplasma ne présente pas les réactions colorantes de la kératine. Il semble que la kératinisation soit une façon de mourir possible, mais non nécessaire, pour les cellules de ce branchiome.

b) *Coupes sériées.* — La plus grande partie de la tumeur après la mort : 6 mois après le début du traitement, 2 mois après la la reprise de la radiothérapie qui avait subi une interruption d'un mois marquée par une nouvelle prolifération néoplasique. 125 *H* en tout sur la région cervicale.

Pour résumer les résultats obtenus par l'examen de nombreux fragments, nous étudierons la structure de la tumeur au centre de l'ulcération, au niveau du bourrelet qui limite cette ulcération, à la périphérie :

Au centre : Sur près d'un centimètre de profondeur, on ne trouve qu'un exsudat fibrineux infiltré de globules de pus, et d'hématies.

Au-dessous de cette zone, on rencontre du tissu de granulation œdémateux. On ne trouve d'éléments néoplasiques qu'à plus de trois centimètres de la surface, au milieu des fibres musculaires striées appartenant aux muscles sous-hyoïdiens. Les travées épithéliomateuses dissociées par la pénétration des leuco-

cytes sont pour la plupart formées d'éléments monstrueux avec quelques figures de kératose mono-cellulaire. Nulle part on ne trouve de grandes masses de corne. Nous n'avons pu prélever les viscères cervicaux thyroïde et trachée pour voir comment se comportait à leur niveau le néoplasme qui leur adhérait. Dans le stroma abondant, les vaisseaux de petits calibre sont atteints de sclérose très prononcée. Avec les techniques usuelles, les petits nerfs ne paraissent guère altérés. Nous n'avons pu examiner ni les gros vaisseaux ni les gros troncs nerveux.

A LA LIMITE DE L'ULCÉRATION, l'épiderme, dépourvu de phanères et de papilles, est atrophié. Beaucoup de cellules du corps muqueux sont vacuolaires. La zone superficielle du chorion est très scléreuse. Dans le derme on trouve contre les bandes fibreuses des nodules formés d'éléments conjonctifs jeunes et de leucocytes.

Dans la profondeur les travées épithéliales reparaissent les plus voisines de l'épiderme, grêles et remplies d'éléments monstrueux ; les plus profondes, semblables à celles de la biopsie avant traitement.

Le stroma est très épais, et scléreux.

A LA PÉRIPHÉRIE, l'épiderme présente à un haut degré les lésions de la radiodermite hyperplasique : Le revêtement malpighien a cinq ou six fois son épaisseur normale, il est augmenté dans toutes ses couches, et particulièrement dans la couche granuleuse, il contient dans son épaisseur des globes cornés typiques. Ces globes sont plus nombreux encore dans les formations épithéliales pleines qui résultent de l'involution des phanères. Mais il s'agit là d'un simple processus hyper et métaplasique, analogue à celui que l'on obtient par les injections intradermiques de Schazlach R ; la couche de cellules basales est partout régulière, aucune tendance à l'envahissement destructif du chorion.

Le derme est scléreux, il ne contient pas de travées épithéliomateuses, dans sa couche superficielle ; celles-ci reparaissent dans la profondeur, avec les mêmes caractères et dans le même ordre que celui que nous venons de décrire à propos de la zone limite de l'ulcération.

Observations où l'on n'a pu employer que la méthode des biopsies successives seule:

Observation VI

Épithélioma végétant de la face.

Étude clinique :

Nic... homme de 73 ans, marchand des quatre saisons, entré à Bicêtre le 15 novembre 1909, pour cancer végétant de la face.

Il y a 15 mois, le malade a vu apparaître au niveau de la joue droite un petit bouton indolore.

Ce bouton atteint en 3 mois le volume d'un pois et commence à s'ulcérer. Depuis 1 an, hémorragies peu abondantes, mais presque quotidiennes. Depuis 6 mois, la tumeur forme un chou-fleur saignant et suppurant qui fait sur la face externe de la joue une saillie de 5 centimètres environ.

Examinée le 15 novembre, la tumeur atteint le volume d'une mandarine, elle est immobile sur les plans sous-jacents, d'une dureté ligneuse, paraît adhérer à l'os malaire au niveau de l'angle extrême de l'orbite et, au niveau de l'arcade zygomatique. Cette tumeur présente une ulcération végétante qui dépasse le diamètre d'une pièce de cinq francs, et fait une saillie de deux travers de doigt. Les végétations sont violacées et recouvertes par place de pus grisâtre, fétide; les bords de l'ulcération recouverts d'épiderme sont rosés. Pas de ganglions perceptibles.

Le 17 décembre : BIOPSIE, AVANT RADIOTHÉRAPIE ; fragment prélevé au centre de la tumeur.

Le 23 décembre : 1re *Séance*, 7 *H.* Filtre aluminium 0 mm. 22, rayons n° 7, 40 minutes. Spintermètre 8 centimètres, 1 milliampère. Chabaud, 20 centimètres de l'anticathode.

Le 30 décembre : 2e *Séance* 7 *H.* (Total = 14 *H.*) Filtre aluminium, 1 millimètre, une demi-heure. Spintermètre 8 à 9 centimètres, 1 milliampère. Chabaud, 16 centimètres de l'anticathode.

Le malade n'a plus eu d'hémorragies depuis la dernière séance.

L'ulcération suinte moins.

1re Biopsie (8 jours après le début du traitement) indolore et pratiquée au centre des végétations.

Le 7 décembre 1909 : 3e *Séance*, 7 *H.* (Total = 21 *H.*) Filtre aluminium 5/10, une demi-heure; spintermètres 8 à 9 centimètres 8/10 de milliampère, ampoule Chabaud; 15 centimètres de l'anticathode. L'ulcération a diminué d'étendue, elle suppure moins, plus d'hémorragies depuis la dernière séance. La périphérie commence à s'assouplir.

2e Biopsie (15 jours après début du traitement), complètement indolore, très peu hémorragique, faite superficiellement et étendue au centre de l'ulcération.

Le 14 décembre : 4e *Séance*, 7 *H.* (Total = 28 *H.*) Filtre aluminium, 5 millimètres, 30 minutes ; spintermètre à 8 millimètres ; 8/10 de milliampère Chabaud ; 15 centimètres de l'anticathode.

L'ulcération a diminué d'étendue et surtout d'épaisseur ; elle est moins végétante. La peau qui entoure l'ucération est redevenue complètement souple, mais reste violacée.

3e Biopsie (21 jours après début du traitement) indolore, et faite au centre de l'ulcération.

Le 21 décembre 1909 : 5e *Séance* 7 *H* (Total = 28 *H*). Filtre aluminium, 5 millimètres, 30 minutes. Spintermètre 7 à 8 millimètres ; 8/10 de milliampère, ampoule Chabaud ; 15 centimètres de l'anticathode.

L'ulcération a encore diminué ; autour de l'ulcération il n'y a plus de bourrelet, la peau est redevenue souple ; plus de base indurée.

La peau autour de l'ulcération est légèrement rosée.

4e Biopsie (1 mois après début de la radiothérapie) légèrement douloureuse et faite au centre de l'ulcération.

Le 4 janvier 1910 : 6e *Séance*, 7 *H.* (Total = 42 *H*) filtre aluminium, 5 millimètres ; 30 minutes. Spintermètre 7 à 8 centi-

mètres ; 8/10 à 1 milliampère, ampoule Chabaud ; 16 centimètres de l'anticathode).

Les végétations sont complètement affaissées, l'induration a entièrement disparu. L'ulcération est cicatricée au centre, et n'est plus représentée que par 2 petites surfaces excoriées du volume d'une lentille chacune. Autour de ces 2 excoriations, radiodermite légère, peau rosée, petites phlyctènes superficielles.

5e Biopsie 5 semaines après début de la radiothérapie).

Cette biopsie est franchement douloureuse. Elle est pratiquée au centre cicatrisé de la tumeur, au voisinage d'une des excoriations.

Le 11 janvier 1910 : 7e *Séance*, 4 *H.* (Total = 46 *H*). Filtre aluminium 0 mm. 15 ; 20 minutes. Spintermètre 7 à 8 centimètres ; 8/10 à 1 milliampère ; Chabaud ; 18 centimètres de l'anticathode). Les phlyctènes ont disparu.

Le 18 janvier 1910 : Les petites exulcérations sont complètement cicatrisées, la peau est partout souple, mais elle reste encore très rouge, et présente au centre même de la cicatrice une petite tache livide. On ne fait pas de séance.

Le 25 janvier 1910 : La peau a repris sa couleur et sa consistance normale, on ne trouve plus trace de tumeur. La cicatrice est presque invisible, et entièrement souple et mobile.

Le 25 mai 1910 : La guérison se maintient parfaite, la tumeur n'a laissé aucune cicatrice visible.

Étude histologique :

Biopsie antérieure au traitement : Épithélioma malpighien métatypique. Le fragment prélevé au centre de l'ulcération ne contient pas d'épiderme. La surface est revêtue par une mince couche de fibrine infiltrée de leucocytes et d'hématies. Le tissu néoplasique comprend de volumineuses travées formées de cellules irrégulières à contour bien défini, présentant des prolongements exoplastiques très grêles et qu'on ne peut voir qu'avec les plus forts grossissements. Les mitoses sont nombreuses, peu de noyaux bourgeonnants, pas de figures d'inclusion

pseudo-parasitaire ; quelques éléments en dyskératose, pas de globes cornés. Le stroma abondant, formé de cellules conjonctives jeunes, est infiltré de polynucléaires (ulcération).

1er Biopsie (8 jours après le début du traitement).

Même image histologique que dans la biopsie précédente.

2e Biopsie (15 jours après le début du traitement) :

Les travées néoplasiques sont peu modifiées à leur périphérie où les mitoses sont toujours nombreuses, mais le diamètre des éléments est plus grand, on voit apparaître en plus grand nombre les noyaux bourgeonnants. Au centre de presque toutes les travées, on trouve des masses cornées volumineuses dont les éléments ne sont pas imbriqués concentriquement comme dans les perles typiques, mais sont simplement juxtaposés. Ces masses sont envahies par les polynucléaires qui y forment des amas compacts. En dehors d'elles, quelques cellules épithéliomateuses subissent la kératose mono-cellulaire. Nombreuses figures d'inclusions pseudo-parasitaires, état granuleux acidophile du protoplasma de certains de ces éléments qui atteignent des dimensions gigantesques. Les filaments d'union exoplastiques sont plus nets sur les cellules en voie de kératinisation que dans les éléments moins modifiés.

Le stroma a les mêmes caractères que lors des deux biopsies précédentes.

3e Biopsie (21 jours après le début du traitement).

Même image histologique que dans la précédente biopsie, mais les phénomènes sont beaucoup plus accentués. Dans les travées épithéliomateuses, presque tous les éléments sont en voie de kératinisation, le centre de chaque travée est occupé par de vastes nappes cornées formées de cellules juxtaposées sans ordination concentrique, nappes dissociées par des amas de polynucléaires ; dans certaines pénètrent même des fibroblastes jeunes et des néo-capillaires.

Le stroma garde sa structure inflammatoire.

4e Biopsie (1 mois après le début de la radiothérapie).

La surface du fragment, est en partie recouverte d'épiderme

d'épaisseur normal avec papilles conservées, mais dont les phanères ont subi l'involution déjà maintes fois décrite.

La zone superficielle du chorion est infiltrée de mono-nucléaires de tailles diverses et de plasmazellen ; les polynucléaires y sont relativement rares, les fibroblastes jeunes ne sécrètent pas de collagène. La zone profonde, est formée de tissu conjonctif adulte, avec par places des nodules de cellules lymphoïdes et plasmatiques, mais pas trace d'éléments néoplasiques à ce niveau.

Au niveau de l'ulcération, sous une mince couche de fibrine, enserrant dans ses mailles hématies et globules de pus, on trouve un tissu de granulation, renfermant des cellules cornées encore parfaitement reconnaissables malgré leur dissociation. En dépit de l'ulcération, les polynucléaires ont presque entièrement disparu, les mono-nucléaires et les plasmazellen abondent au contraire ; quelques rares plasmodes à protoplasma basophile, du type phagocytaire.

Plus profondément, on trouve des débris de travées épithéliomateuses dont tous les éléments sont à des stades divers de dyskératose.

5e Biopsie (5 semaines après le début de la radiothérapie).

On ne trouve plus trace de néoplasme dans la totalité du fragment examiné. La surface est revêtue d'un épiderme épais, légèrement papillomateux, dépourvu de phanères. Le chorion ne contient presque pas de fibres conjonctives, il est formé de fibroblastes jeunes, de mono-nucléaires et surtout de plasmazellen bien reconnaissables à leur protoplasma basophile, à leur noyau excentrique, rond, avec chromatine en rosace, à la zone claire sous-nucléaire en croissant. Ces éléments sont de beaucoup les plus nombreux dans la couche superficielle du derme ; les polynucléaires ont presque entièrement disparu, les capillaires sont normaux.

Dans la partie la plus profonde des coupes les tractus fibreux du derme reparaissent.

Observation VII

Ulcus rodens du sillon naso-génien droit.

Étude clinique :

Guil..., homme de 72 ans, marchand des 4 saisons, entré à Bicêtre le 15 avril 1909.

Il y a 15 ans, apparition d'un petit bouton indolore du volume d'une tête d'épingle, au niveau du sillon naso-génien droit.

Il y a 10 ans, la tumeur augmente de volume, et produit une sensation de gêne. Le malade, depuis, la recouvre de poudre d'amidon et de pommade à l'oxyde de zinc. Depuis 5 ans, la tumeur est ulcérée. Le malade présente des crasses séniles disséminées sur tout le corps.

A l'entrée, le 15 avril 1909, la tumeur, à contours irréguliers, présente une ulcération centrale recouverte d'un enduit grisâtre pseudo-membraneux ; elle ne saigne pas et ne suppure pas, repose sur une base indurée cartonneuse. Elle a environ la dimension d'une pièce de 2 francs.

Elle est entourée d'un bourrelet surélevé très dur et farci de petites nodosités de consistance cartilagineuse, variant du volume d'une tête d'épingle à celui d'un grain de blé.

Biopsie avant traitement.

Le 27 avril : 1re *Séance*, 15 *H.* Rayons non filtrés nos 7 et 8.

Le 4 mai 1909.: 2e *Séance* 5 *H.* (Total = 20 *H.*) Rayons non filtrés nos 7 et 8.

Le 11 mai 1909. — L'ulcération a diminué de diamètre. La peau qui recouvre les bourrelets est rouge. Les bourrelets sont affaissés.

Le 25 mai 1909 : 3e *Séance* 7 *H.* (Total = 27 *H.*) L'ulcération a complètement disparu; elle est remplacée par une croûtelle de même niveau que la surface cutanée. Plus d'ulcération creuse ni de bourrelets.

1re Biopsie (1 mois après début du traitement).

Le 4 juin 1909 : 4e *Séance* 5 *H.* (Total = 32 *H.*) 5 *H* à 18 centimètres de l'anticathode pendant 35 minutes; Spintermètre 8 à 9; ampoule Chabaud; filtre verre, arrêtant les rayons jusqu'au n° 5; 8/10 milliampère.

Cicatrisation parfaite de la dernière biopsie, à peine marquée par une mince et étroite croûtelle brune. Les bourrelets ont complètement disparu, sauf au niveau de l'extrémité supérieure du diamètre vertical, où l'on voit une petite saillie arrondie du volume d'un grain d'orge, qui a apparu brusquement il y a 5 jours et qui provoque des démangeaisons; le malade en demande l'ablation.

2e Biopsie (3 semaines après le début du traitement).

Le 26 octobre 1909 : 5e *Séance* 5 *H.* (Total = 37 *H.*) Filtre aluminium 0 mm. 08, à 18 centimètres de l'anticathode; 35 minutes. Spintermètre 7 à 8 centimètres; ampoule Chabaud : 8/10 de milliampère.

La tumeur n'est plus représentée que par une petite plaque indurée du volume d'un petit haricot.

Le 2 novembre 1909 : 6e *Séance* 8 *H.* (Total = 45 *H.*) Filtre aluminium 0 mm. 08.

Ni réaction radiodermique ni modification locale.

Le 9 novembre 1909 : 7e *Séance* 5 *H.* (Total = 50 *H.*) Filtre aluminium 0 mm. 15.

Pas de réaction radiodermique, la cicatrice est plus souple.

Le 23 novembre 1909 : 8e *Séance* 6 *H.* (Total = 56 *H.*) Filtre aluminium 0 mm. 5.

Pas de modification locale appréciable.

Le 30 novembre 1909 : 9e *Séance* 7 *H.* (Total = 63 *H.*) Filtre aluminium 0 mm. 5.

La cicatrice est maintenant parfaitement souple, sauf au niveau des bords encore un peu infiltrés.

Le 21 décembre 1909. — La cicatrice est complètement souple sur toute son étendue.

Le 21 janvier 1910. — Guérison complète apparente.

Le 15 février 1910 : 10e *Séance* 7 *H.* (Total = 70 *H.*) Filtre alu-

minium 0 mm. 2. Spintermètre 7 à 8 centimètres; 8/10 de milliampère; Chabaud : 45 minutes à 18 centimètres.

Le malade se plaint d'une sensation de picotements au niveau de la cicatrice, sur laquelle on ne voit pas trace de radiodermite. Craignant une récidive, on fait une 10e séance, et l'on pratique une biopsie étendue.

3e Biopsie (10 mois après le début du traitement).

Le 15 mars 1910. — La cicatrice de la biopsie est fermée, la cicatrice de la tumeur est complètement souple et indolore.

Le 30 mai 1910. — La guérison se maintient parfaite, cicatrice à peine visible.

Étude histologique :

Biopsie antérieure au traitement : Épithélioma malpighien atypique : le fragment prélevé à la périphérie de l'ulcération est recouvert d'un épiderme d'épaisseur normale, mais dépapillé et dépourvu de phanères. Le tissu néoplasique comprend des travées formées de cellules petites à protoplasma basophile très homogène, sans prolongements épineux, sans aucune tendance à kératinisation. Pas de monstruosités cellulaires, pas de mitoses, pas de noyaux bourgeonnants. Stroma formé de conjonctif adulte, avec très peu de signes d'infection secondaire.

1re Biopsie (1 mois après le début du traitement).

Le fragment prélevé à la périphérie de l'ulcération est entièrement revêtu d'épiderme épais avec phanères en métaplasie.

La zone superficielle du derme est formée de conjonctif adulte non infecté.

La zone profonde renferme de grosses travées épithéliomateuses dont tout le centre est formé de cellules kératinisées juxtaposées, si bien qu'à un très faible grossissement on croit voir des perles géantes. En réalité, il n'y a pas d'imbrication concentrique caractéristique. Ces masses cornées sont infiltrées de polynucléaires, mais ceux-ci sont moins abondants que dans les observations précédentes. Les éléments périphériques des travées présentent

des monstruosités cellulaires et des figures de dyskératose à des degrés divers.

Le stroma est formé de conjonctif adulte, il renferme peu de leucocytes.

2° Biopsie (5 semaines après le début du traitement) :

Même image histologique que dans la biopsie précédente, mais le fragment plus épais permet de voir dans la profondeur des travées épithéliomateuses non modifiées.

3e Biopsie (10 mois après le début du traitement) :

Le fragment prélevé aux dépens de la cicatrice parfaite en apparence est revêtu d'une épiderme d'épaisseur normal, mais dépourvu de phanères et de papilles. Aucun élément néoplasique vivace. Mais dans la profondeur du derme on trouve, par place, de petits nodules de cellules lympho-conjonctives et de fibroblastes jeunes, et même de petits amas de substance chromophobe dépourvue de noyaux, où la comparaison avec les pièces des observations précédentes permet de reconnaître des vestiges de cellules cornées. Quelques plasmodes basophiles à type phagocytaire dans ces masses. Pas de plasmazellen. Les vaisseaux du derme paraissent normaux.

Observation VIII.

Ulcus rodens du sillon naso-génien gauche.

Étude clinique. — Bis..., homme de 70 ans, entré à Bicêtre le 15 octobre 1909.

Le malade a, depuis 25 ans, au niveau du sillon naso-génien gauche, un petit bouton brun presque noir, arrondi, du volume d'un pois.

Il y 2 ans, le bouton grossit, puis s'ulcère. L'ulcération progresse très lentement et finit par atteindre le diamètre d'une pièce de 1 franc.

Le 18 octobre 1909. — La tumeur à contours très irréguliers présente une ulcération centrale recouverte d'une croûtelle san-

guinolente. La plaie ne suppure pas ; elle donne parfois lieu à un suintement séro-sanguinolent, mais pas à de véritables hémorragies. Elle repose sur une base indurée cartonneuse, et est entouré d'un bourrelet de même consistance, de 3 millimètres environ de large, un peu surélevé.

Biopsie avant traitement.

Le 19 octobre 1909 : 1re *Séance* 7 *H.* Rayons non filtrés. 35 minutes à 18 centimètres ; 1 milliampère ; Spintermètre 8 à 9 centimètres ; Chabaud.

Le 2 novembre 1909 : Radiodermite rouge vernissée autour de l'ulcération ; croûte centrale.

Le 9 novembre 1909 : Mêmes phénomènes de radiodermite, mais plus intenses, le bourrelet est affaissé.

Le 30 novembre : 2e *Séance* 7 *H.* (Total = 14 *H.*) Filtre 3/10 de millimètre d'aluminium ; 35 minutes à 18 centimètres ; 1 milliampère. Spintermètre 7 à 8 ; Chabaud. La radiodermite a complètement disparu, l'ulcération est presque entièrement cicatrisée, le bourrelet est affaissé, mais la base de l'ulcération et du bourrelet sont encore indurés.

Biopsie, 6 semaines après le début du traitement.

Le 7 décembre 1909 : Aspect satisfaisant, pas du tout de radiodermite. La dose employée a été exactement la même qu'à la première séance, mais cette fois avec filtre.

Le 21 décembre 1909 : 3me *Séance* 6 *H.* (Total = 20 *H.*) Filtre 5/10 de millimètres d'aluminium ; 8/10 de milliampère ; 30 minutes à 18 centimètres ; ampoule Chabaud ; Spintermètre, 7 à 8 centimètres.

Le 12 janvier 1910 : La cicatrice est légèrement déprimée, un peu squammeuse, mais souple, ainsi que les bords, au niveau desquels la peau présente de petites télangiectasies rouges.

La zone télangiectasique est souple et de coloration normale. La cicatrice est encore couverte de petites squames.

Le 25 janvier 1910 : 4me *Séance* 4 *H.* (Total = 24 H.) Filtre 5/10 ; 8/10 milliampère ; 20 minutes à 18 centimètres, ampoule Chabaud ; Spintermètre 7 à 8 centimètres. Cicatrice et bords entièrement

souples, la radiodermite paraît ne plus laisser de traces, si ce n'est peut-être une très légère pigmentation autour de la cicatrice.

Le 15 mai 1910. — Cicatrice parfaite, aucune trace de récidive.

Étude histologique :

Biopsie antérieure au traitement : Épithélioma malpighien atypique. Sous un épiderme d'épaisseur normale, mais dépourvu de phanères, et dont les prolongements interpapillaires sont nivelés, on voit des travées épithéliomateuses formées de cellules petites à protoplasma chromophile à noyau compact, présentant peu de mitoses, pas de figures monstrueuses, pas d'épines intercellulaires, pas de kératinisation. Le stroma est constitué par du tissu conjonctif adulte infiltré de rares polynucléaires.

Biopsie six semaines après le début du traitement :

Le fragment est entièrement revêtu d'épiderme dans lequel on reconnaît toutes les couches normales, mais qui se trouve aminci dans son ensemble et dépourvu de papilles et de phanères.

La zone superficielle du derme est formée de tissu conjonctif adulte, au milieu duquel on trouve des nodules de mononucléaires et de fibroblastes jeunes, ainsi que de petites masses chromophobes, vestiges de cellules épithéliales kératinisées. Dans la profondeur on trouve des masses analogues infiltrées de polynucléaires, où le contour cellulaire est conservé, et où beaucoup de noyaux pycnotiques se teintent encore par les colorants basophiles. Les préparations ne montrent plus de cellules épithéliomateuses vivaces.

Observation IX.

Epithelioma végétant de la joue étendu à la muqueuse buccale, récidivé après opération et deux fulgurations.

Étude clinique :

Homme de 71 ans, Br..., tailleur, entré à Bicêtre le 26 février 1909.

En mai 1908 le coiffeur en rasant la joue droite écorche un petit bouton dont le malade ignorait l'existence. L'hémorragie abondante l'inquiète et il va consulter M. Guinard. Celui-ci opère au début de juin une tumeur sous-cutanée du volume d'une noisette. Il enlève les ganglions sous-angulo-maxillaires et carotidiens droits, qui n'étaient d'ailleurs pas appréciables à la palpation, au dire du malade. En septembre le malade rentre chez lui, la plaie jugale n'est pas entièrement cicatrisée, et continue à suinter, la plaie cervicale est entièrement fermée. En novembre, récidive en chou-fleur au niveau de la joue. On fait une seconde intervention qui oblige à faire une brèche complète à travers la paroi buccale. L'opération est accompagnée de fulguration. En février 1909 deuxième récidive, troisième intervention de M. Guinard accompagnée de fulguration. La plaie ne présente aucune tendance à la cicatrisation, et 15 jours plus tard ses bords recommencent à végéter; le malade est envoyé à Bicêtre comme incurable. Hémorragies peu abondantes, mais quotidiennes.

A l'examen le 26 février 1909, on constate une perforation complète de la joue, du diamètre d'une pièce de cinq francs, permettant de voir tous les mouvements de la langue. Les rebords de ce pertuis sont hérissés de végétations en chou-fleur, très dures. La peau du menton est saine, mais soulevée par une tumeur adhérente très dure, grosse comme une noix, paraissant lobulée à la palpation.

Biopsie avant traitement; gros fragment prélevé au niveau du rebord de la fistule.

Le 2 mars 1909 : 1re *Séance* 20 *H.* Rayons non filtrés en trois applications distinctes. Une par la bouche, une par la joue, une sur le menton. Dans cette séance et les suivantes on protège la langue avec une cuiller.

Le 2 mars 1909 : 2e *Séance* 15 *H.* (Total = 35 *H.*) Rayons filtrés jusqu'au n° 4; trois applications distinctes.

1re Biopsie, (8 jours après le début du traitement.)

Le 16 mars : 3e *Séance* 15 *H.* (Total = 50 *H.*) Rayons filtrés verre jusqu'au n° 4 ; trois applications distinctes.

2e Biopsie, 15 jours après le début du traitement.)

Depuis la dernière séance, les hémorragies ont cessé, mais l'aspect de la tumeur n'est pas modifié.

Le 30 mars : 4e *Séance* 7 *H.* (Total = 57 *H.*) Rayons non filtrés, une seule application sur le menton.

Le pourtour de la fistule n'est pas modifié, mais la tumeur du menton a beaucoup augmenté, et commence à s'ulcérer.

3e Biopsie, (1 mois après le début du traitement.)

Le 27 avril : 5e *Séance* 10 *H.* (Total = 67 *H.*) Rayons filtrés 1 millimètre d'aluminium.

La tumeur a encore augmenté, la commissure labiale est envahie.

Les bourgeons ulcérés du menton prolifèrent.

Le 4 mai : 6e *Séance* 15 *H.* (Total = 82 *H.*) Rayons filtrés 2 millimètres d'aluminium. Trois applications distinctes.

La tumeur progresse du côté du menton et de la commissure labiale.

Le 11 mai : 7e *Séance* 10 *H.* (Total = 93 *H.*) Rayons filtrés verre jusqu'au n° 6. Deux applications distinctes.

La commissure labiale est entièrement détruite, et la fistule jugale se continue avec l'orifice buccal.

4e Biopsie, (2 mois après le début du traitement).

Le 25 mai : 8e *Séance* 10 *H.* (Total = 103 *H.*) Rayons non filtrés.

Le 4 juin : 9e *Séance* 10 *H.* (Total = 113 *H.*) Rayons filtrés 2 millimètres d'aluminium. La tumeur envahit complètement le menton et le plancher de la bouche, elle végète dans la cavité buccale. Les hémorragies reparaissent chaque fois que le malade mastique des aliments. Devant les résultats complètement négatifs de la thérapeutique, malgré les hautes doses employées, on cesse toute irradiation.

Le malade succombe à la fin d'août 1909, pendant les vacances.

On ne peut pratiquer l'autopsie, et nous n'avons pu recueillir aucun document clinique, ni anatomique sur son décès.

Étude histologique :

Biopsie antérieure au traitement : Épithélioma malpighien métatypique.

Travées épithéliomateuses dont les cellules sont pourvues de prolongements exoplastiques, avec monstruosités cellulaires, mitoses, inclusions pseudo-parasitaires, dyskératoses monocellulaires nombreuses, pas de globes cornés typiques. Nous ne savons si cette structure était la structure primitive du néoplasme, ou si elle n'a pas subi l'influence des deux fulgurations répétées à trois mois d'intervalle, et dont la dernière remonte à trois semaines.

1re Biopsie, (8 jours après le début du traitement).

Image histologique non modifiée.

2e Biopsie, (15 jours après le début du traitement).

A la surface, tissu de granulation, contenant des nappes de cellules cornées dissociées par les polynucléaires et les plasmodes phagocytaires. Moins d'un millimètre au-dessous de la surface, reparaissent les travées épithéliomateuses vivaces, à éléments monstrueux, en tous points semblables à ceux de la première biopsie.

3e Biopsie, (1 mois après le début du traitement). Même structure, mais le tissu de granulation est plus épais (2 millimètres) et ne contient à la surface aucun élément néoplasique. Les masses cornées reparaissent dès le troisième millimètre, dès le quatrième, on retrouve les travées épithéliomateuses proliférantes.

4e Biopsie, (2 mois après le début du traitement). Malgré l'épaisseur du fragment (5 millimètres), les coupes ne contiennent que du tissu de granulation sans éléments néoplasiques.

L'action histologique destructrice des rayons X sur les éléments de la tumeur semble donc identique à celle que nous avons décrite dans les observations précédentes ; mais il semble que malgré l'intensité des doses employées, la prolifération spontanée du néoplasme dans les profondeurs se soit montrée plus active que sa destruction radiothérapique à la surface.

Observation X

Ulcus rodens de la tempe droite.

Étude clinique :

Car..., homme de 82 ans, ancien palefrenier, entré à Bicêtre le 16 juin 1908.

En mai 1905, à la suite d'une émotion violente le malade s'aperçoit d'une tache violacée du diamètre d'une pièce de 1 franc au niveau de la tempe droite. Cette tache s'entoure d'un rebord induré en janvier 1906. En décembre 1907, elle s'ulcère, et l'ulcération commence à saigner en février 1908. Depuis 15 jours, les hémorragies ont augmenté à tel point que le malade demande un traitement.

A l'examen, le 29 juin 1908, on constate au niveau de la tempe droite une ulcération arrondie, régulière, à bords décollés, du diamètre d'une pièce de 5 francs. Cette ulcération repose sur une base cartonneuse, et ses rebords sont indurés au pourtour, sur une largeur de plus d'un centimètre. Pas de ganglions appréciables.

BIOPSIE AVANT TRAITEMENT.

Le 30 juin 1909 : *Séance unique* : 15 *H*. Rayons non filtrés, Spintermètre, 7 centimètres ; 8/10 de milliampère ; 55 minutes à 13 centimètres de l'anticathode.

Quatre jours après la séance, les hémorragies cessent complètement, dix jours plus tard, le fond de l'ulcération devient sec, et se recouvre d'une croûtelle brunâtre.

Le malade enchanté de ce résultat dit ne pas demander davantage et se refuser à toute continuation du traitement.

L'ulcération diminue d'abord d'étendue, et le 15 octobre 1909 elle ne surpasse pas celle d'une pièce de cinquante centimes. A partir de janvier 1910, elle recommence au contraire à s'étendre, mais sans donner à nouveau des hémorragies abondantes.

A la fin mai 1910, les hémorragies n'ont pas reparu, le fond

de l'ulcération reste sec et recouvert de croûtes, mais le diamètre de la perte de substance a presque doublé de volume, elle s'étend du rebord orbitaire au pavillon de l'oreille.

Étude histologique :

Biopsie avant traitement : épithélioma malpighien atypique, avec travées épithéliales formées de petites cellules basophiles dépourvues de prolongements exoplastiques ; très rares mitoses, pas de monstruosités cellulaires, ni de figures de kératose. Stroma formé de tissu conjonctif adulte infiltré de rares polynucléaires.

Observation XI

Epithelioma végétant de la lèvre inférieure, et de la face interne de la joue droite.

Étude clinique :

Gout..., homme de 67 ans, cocher de fiacre, grand alcoolique, entré à Bicêtre le 1er novembre 1909, pour perte du sens de l'orientation, et démence.

A l'entrée, on constate une tumeur végétante en chou-fleur, du volume d'une noix environ, occupant la lèvre inférieure et la commissure droite, et proliférant à la face interne de la joue droite, cette tumeur est dure, suintante, et saigne au moindre contact.

Le malade ne peut donner aucun renseignement sur lui-même, et il est fort difficile d'en obtenir ailleurs. Il semble cependant, que c'est un grand fumeur de pipe, et que le néoplasme qu'il aurait lui-même attribué au contact du tuyau de sa pipe, serait apparu depuis deux ans, mais ne saignerait que depuis quelque mois. Les chirurgiens refusent de l'opérer parce qu'il est dément.

Le 6 novembre 1909 : Biopsie avant traitement.

Le 9 novembre : 1re *Séance* 8 *H.* Rayons non filtrés. Spinter-

mètre 7 à 8 centimètres. Ampoule Chabaud, 1 milliampère, 50 minutes à 13 centimètres de l'anticathode. Irradiation étroitement localisée sur la tumeur végétante labiale.

Le 23 novembre : 2e *Séance* 6 *H* (Total = 24 *H.*) (Rayons filtrés 1 millimètre aluminium. Spintermètre 7 centimètres. Ampoule Chabaud, 8/10 de milliampère, 20 minutes à 13 centimètres de l'anticathode).

La tumeur s'est complètement affaissée depuis cinq jours, la lèvre a repris son aspect mince, aucune végétation saillante au dehors ; la surface de la lèvre paraît exulcérée, mais sèche, (ni suintement, ni hémorragie et est recouvert d'une croûtelle.

A la face interne de la joue, non irradiée, pas de modifications.

1re Biopsie (15 jours après début du traitement). La biopsie provoque une vive douleur.

Le 30 novembre : 3e *Séance* 6 *H* (Total = 30 *H.*) (Rayons filtrés 1 millimètre aluminium. Spintermètre 7 centimètres. Ampoule Chabaud, 1 milliampère, 30 minutes à 18 centimètres de l'anticathode : irradiation pratiquée avec le petit localisateur intra-buccal, sur la face interne de la joue).

La lèvre paraissant maintenant complètement normale, on cherche à agir sur les végétations géniennes, mais l'introduction du localisateur dans la bouche excite beaucoup le malade ; il est pris d'hallucinations terrifiantes et menace à plusieurs reprises de briser les appareils. Il faut plus d'une heure pour obtenir une irradiation effective de 30 minutes.

2e Biopsie (3 semaines après début du traitement). La biopsie est pratiquée sur la lèvre au niveau de la cicatrice cliniquement parfaite.

Malgré plusieurs tentatives il est impossible de faire consentir au malade l'introduction du localisateur dans la bouche. On est obligé d'interrompre définitivement la radiothérapie.

En mai 1910, six mois après cette interruption, le néoplasme n'a pas récidivé au niveau de la lèvre, mais par contre la face interne de la joue est couverte de végétations qui envahissent

même le pilier antérieur droit du voile. Toujours pas de ganglions appréciables cliniquement.

Étude histologique :

Biopsie avant traitement : Epithelioma malpighien métatypique, avec travées épithéliales formées de grosses cellules à noyau clair pourvues de prolongements exoplastiques fins mais nets, nombreuses mitoses, quelques monstruosités et quelques figures de dyskératose, pas de globes épidermiques typiques. Le stroma est formé de conjonctif adulte, il présente une forte réaction inflammatoire (ulcération suintante).

1re Biopsie, (15 jours après le début du traitement).

Sous un mince revêtement de fibrine infiltré d'hématies et de leucocytes, on trouve un derme scléreux renfermant entre les bandes de collagène des nodules de fibroblastes jeunes et de cellules libres, parmi lesquelles mono-nucléaires et plasmazellen prédominent. Plus profondément on trouve des masses de cellules cornées en dégénérescence, dissociées par les polynucléaires et les cellules fusiformes. Dans la profondeur quelques travées épithéliomateuses dont les cellules très volumineuses présentent nombre de monstruosités, et de figures de dyskératose à divers stades.

2e Biopsie, (3 semaines après le début du traitement) :

Malgré l'épaisseur du fragment (5 millimètres) on ne retrouve plus sur les coupes d'élément épithéliomateux. La surface est revêtue d'un épiderme mince et dépapillé, mais ne présente pas l'état vacuolaire des cellules du corps muqueux, fréquent dans la radiodermite atrophique.

Le chorion est scléreux et ne contient plus que quelques nodules de cellules lympho-conjonctives ; on ne trouve plus trace de masses kératinisées, non plus que de cellules néoplasiques vivaces.

Observation XII

Epithélioma malpighien de la marge de l'anus.

Renseignements cliniques :

Mos.... femme de 50 ans. Nous n'avons pu obtenir aucun détail sur le début, l'évolution, l'aspect de la tumeur, la technique de la radiothérapie.

Le 11 novembre 1907 : 3 *H* non filtrés.

Le 23 novembre, 1re Biopsie.

Du 23 novembre au 25 janvier : 18 *H* filtrés en six séances.

Le 25 janvier, 2e Biopsie.

La tumeur n'aurait présenté aucune modification macroscopique après la radiothérapie. Pas d'autres données cliniques.

Étude histologique :

1re Biopsie, 12 jours après une seule séance de 3 *H* :

Epithelioma malpighien atypique. Sous un épiderme papillomateux, épaissi dans toutes ses couches, surtout dans la couche granuleuse, dépourvu de phanères, on trouve un derme scléreux sillonné de veinules distendues (hémorrhoïdes) et infiltré de polynucléaires. Dans les intervalles des bandes fibreuses, on voit des travées de grosses cellules épithéliomateuses, à noyaux très chromophiles, dépourvues d'épines; nombreuses formes nucléaires bourgeonnantes, peu de mitoses, pas trace de kératinisation.

2e Biopsie, 2 mois et demi après le début du traitement.

L'épiderme a conservé sa structure papillomateuse. La zone superficielle du chorion ne contient plus d'éléments néoplasiques, mais est infiltrée de nodules inflammatoires formés de mono-nucléaires et surtout de plasmazellen en très grande abondance. Dans la profondeur travées épithéliomateuses en tous points semblables à celles de la biopsie précédente, mais renfermant des masses cornées de taille inégale. Ces masses

sont formées de la juxtaposition des cellules kératinisées sans imbrication concentrique à la manière des perles de l'épithelioma malpighien typique. Les plus volumineuses sont infiltrées de polynucléaires.

*
* *

Observations où l'on n'a pu employer que la méthode des coupes sériées.

Observation XIII

Ulcus rodens de l'aisselle.

Étude clinique :

Mich..., homme de 80 ans, chassé d'Ivry par les inondations.

Le 28 janvier 1910, on constate la présence d'une ulcération suintante et saignante à contours irréguliers, à fond cartonneux, à rebords indurés et décollés, qui atteint le diamètre de la paume de la main, et occupe toute l'aisselle gauche. Au dire du malade, il y a 10 ans environ est apparu spontanément dans l'aisselle un bouton gros comme une lentille qui grossit lentement et s'écorche deux ans plus tard. Le malade n'a jamais fait attention à cette ulcération et ne l'a jamais montrée à aucun médecin, parce qu'elle ne l'a jamais fait souffrir. Il est seulement gêné parce qu'elle tache ses vêtements.

Le 6 février, BIOPSIE AVANT RADIOTHÉRAPIE du bourrelet et du fond de l'ulcération.

Le 8 février : *Séance unique* 15 *H.* Rayons filtrés 0 mm. 5 d'aluminium. Spintermètre à 9 centimètres ; ampoule Grisson ; 2 milliampères ; 35 minutes à 18 centimètres de l'anticathode.

Le 20 février, les rebords de l'ulcération sont affaissés, et se continuent insensiblement avec le fond sans décollement, le fond est moins dur, il est recouvert d'une croûtelle sèche qui ne suinte et ne saigne plus.

Le malade s'alite à ce moment avec des signes de petite urémie et de congestion pulmonaire légère.

Le 24 février, mort subite.

Autopsie :

A l'autopsie (25 février), on trouve une hémorragie abondante des deux capsules surrénales, qui dilacère les deux glandes ; à droite même la corticale s'est rompue, et le sang s'est épanché derrière le péritoine autour du rein. Les reins sont petits et scléreux. Le foie légèrement cirrhotique, les poumons un peu œdémateux et congestionnés aux bases mais sans hépatisation ni bronchite capillaire. Le cœur est volumineux, le ventricule gauche épaissi, l'aorte athéromateuse.

On prélève la totalité de l'ulcération axillaire et de la peau voisine. La tumeur est débitée en tranches minces totales qui sont fixées au Dominici, puis coupées à la celloïdine ; les préparations vont ainsi de peau saine en peau saine ; les coupes passant par la région centrale mesurent ainsi 7 centimètres sur 3.

Étude histologique.

Biopsie antérieure au traitement. — Sous un épiderme sain, pourvu de follicules pileux et de glandes sébacées très développées, et surtout de glandes sudoripares énormes, comme il est de règle dans l'aisselle normale, on trouve un derme légèrement infiltré par place de petits amas de polynucléaires (voisinage de l'ulcération). Dans la profondeur, et de plus en plus superficiellement, à mesure que l'on se rapproche davantage de la limite de l'ulcération, on voit des travées épithéliales formées d'éléments petits, basophiles, dépourvus de prolongements exoplastiques, où les noyaux bourgeonnants et les monstruosités manquent, où les mitoses sont très rares, et qui ne présentent pas la moindre tendance à la kératinisation. Ces travées néoplasiques sont en tous points comparables à celles que montraient les biopsies avant traitement dans les observations II, VII, VIII, et X.

Fragments sériés prélevés a l'autopsie, 17 jours après une séance unique de 15 *H.*

Pour résumer les résultats obtenus par l'étude des divers fragments, il suffit d'examiner en trois points : centre — zone intermédiaire — périphérie, une préparation totale passant par le grand axe de l'ulcération.

Au centre, sous un mince revêtement de fibrine infiltrée d'hématies et de leucocytes, on trouve un tissu de granulation riche en fibroblastes jeunes en mono-nucléaires et, en plasmazellen ne contenant, par contre, presque pas de polynucléaires. En certains points du centre, on peut aller de la surface jusqu'aux couches les plus profondes du tissu graisseux de l'hypoderme, sans rencontrer de vestige d'éléments néoplasiques. En d'autres points, on trouve dans la profondeur, quelques masses cornées en désintégration, ou même quelques travées épithéliomateuses en dyskératose mono-cellulaire.

Dans la zone intermédiaire, la partie superficielle de la coupe est identique à celle de la zone centrale, mais à quelques millimètres au-dessous de la surface, apparaissent d'abord des masses cornées plus ou moins infiltrées de polynucléaires, puis des travées épithéliomateuses vivaces formées de gros éléments monstrueux avec figures de division atypiques, inclusions pseudo-parasitaires et dyskératose.

A la périphérie, l'image histologique ne diffère guère au faible grossissement de celle que nous avons décrite dans la biopsie antérieure au traitement. Mais au fort grossissement, on voit que même dans les travées les plus profondes, les cellules épithéliomateuses ont augmenté de volume, et sont devenues plus atypiques.

Les trois zones que nous venons de décrire schématiquement ne sont pas rigoureusement concentriques, elles empiètent irrégulièrement l'une sur l'autre, mais les travées épithéliomateuses vivaces, rares dans la zone intermédiaire ne s'observent pas au centre ; le tissu cicatriciel jeune qui occupe par endroit toute l'épaisseur de la zone centrale, et à des profondeurs diverses le

revêtement de la zone intermédiaire, ne se rencontre pas à la périphérie.

Observation XIV.

Épithélioma végétant de la racine du nez.

Étude clinique :

Es..., homme de 75 ans, ébéniste.

Entré à l'infirmerie au début de novembre pour une sciatique. On constate à la racine du nez une petite tumeur végétante, dure, ulcérée, infiltrant les téguments voisins, du volume d'un petit haricot.

Le malade présente par ailleurs sur la face et surtout sur la poitrine et le dos de nombreuses crasses séniles, mais ces formations sont molles et non ulcérées. A son dire, la tumeur nasale avait eu pendant de longues années le même aspect et la même consistance, elle ne se serait indurée et ulcérée que depuis six mois.

Le 16 novembre 1909 : *Séance unique* 20 *H.* Rayons filtrés 0 millimètre 5 d'aluminium. Spintermètre à 7 centimètres, ampoule Chabaud : 8/10 de milliampère ; 70 minutes à 13 centimètres de l'anticathode.

Le 8 décembre : la tumeur est affaissée et ne forme plus aucune saillie sur les téguments voisins. *Ablation chirurgicale* large, à la cocaïne.

Suture au crin de cheval.

Le 15 décembre : la cicatrice est complète, mais rouge ; on enlève les crins.

Le 15 janvier : elle est presque invisible.

Le malade revu le 20 mai 1910 ne présente aucun signe de récidive.

Étude histologique :

Pièce opératoire (22 jours après une séance unique de 20 *H*).

Au centre, sous une mince couche de fibrine, on trouve un tissu cicatriciel jeune, dépourvu de tout élément néoplasique.

A la périphérie sous un épiderme aminci, dépourvu de phanères, dépapillé, on trouve un chorion scléreux, dans la profondeur duquel se voient des masses chromophobes avec noyaux pycnotiques, débris probables de cellules kératinisées. Entre ces masses au voisinage desquelles on rencontre quelques plasmodes basophiles, on trouve de petits élements isolés ou agminés par deux ou trois, comprenant un noyau compact mais non pycnotique, un protoplasma basophile. Nous pensons que ces cellules sont des éléments néoplasiques frappés mais non détruits par les rayons X, et à l'état de vie ralentie. Nulle part sur nos préparations, nous n'avons trouvé de cellules épithéliomateuses vivaces.

Observation XV.—

Épithelioma végétant de la tempe gauche.

Renseignements cliniques :

Bo..., homme de 70 ans. La tumeur du volume d'une grosse noix datait de 10 ans.

Elle est extirpée chirurgicalement 4 jours après une *Séance unique de* 6 *H.* Rayons non filtrés. Le chirurgien nous confie l'examen de la pièce opératoire.

Étude histologique :

Pièce opératoire (4 jours après une séance unique de 6 *H*).

Il s'agit d'un épithélioma malpighien typique, avec travées épithéliomateuses formées de gros éléments pourvu de prolongements exoplastiques longs et épais. Rares mitoses. Quelques noyaux bourgeonnants, nombreux globes épidermiques réguliers, mais en parakératose (noyaux pycnotiques dans les cellules cornées, absence de couche granuleuse périphérique).

Le stroma peu abondant est formé de conjonctif adulte. Rien

dans les préparations ne permet de penser que la séance de radiothérapie ait encore produit une modification morphologique quelconque de la tumeur, même dans les couches les plus superficielles.

Observation XVI.

Épithélioma végétant de la tempe droite.

Renseignements cliniques :

Bar..., homme de 66 ans. La tumeur remontrait à plusieurs années, l'ulcération à 3 ans. Le 10 janvier 1908 cette ulcération dépassait le diamètre d'une pièce de 5 francs, elle était recouverte de végétations dépassant de deux travers de doigt le niveau des téguments voisins.

On pratique ce même jour une *séance unique de* 10 *H.* Rayons non filtrés. Le 21 janvier, ablation chirurgicale de la tumeur; on nous confie la pièce opératoire.

Étude histologique :

Pièce opératoire (11 jours après une séance unique de 10 H).

On est en présence d'un épithélioma malpighien métatypique, avec travées épithéliomateuses formées de gros éléments clairs, pourvus de prolongements exoplastiques très grêles mais distincts. Le stroma très réduit est formé de conjonctif adulte infiltré de polynucléaires.

Sur les coupes totales passant par le centre de la tumeur, et allant de peau saine en peau saine dans le sens transversal; de la superficie à l'hypoderme dans le sens de la profondeur, on peut étudier séparément le centre et la périphérie.

Au centre, La surface est composée de travées épithéliomateuses, presque entièrement transformées en masses cornées, avec noyaux pycnotiques; les cellules ne demeurent vivaces que dans certaines travées et seulement à leur périphérie.

Le stroma de cet zone superficielle est très grêle, et fait paradoxal, peu infiltré de leucocytes.

Dans la zone moyenne, la kératinisation est beaucoup moins prononcée, elle n'occupe que le centre des travées, et les cellules cornées tendent à se disposer par places en globes épidermiques ; nombreuses figures de dyskératose et monstruosités cellulaires isolées dans les éléments qui ne font pas partie de ces masses.

Dans la profondeur aucun indice de kératinisation, mais prolifération cellulaire active (mitoses et noyaux bourgeonnants).

Dans la région supérieure de l'hypoderme, au-dessous des masses néoplasiques, gros amas de leucocytes mono et polynucléaires.

A la périphérie, même superposition de zone cornée, zone de maturation monstrueuse, zone non modifiée ; mais les deux premières, la première surtout, sont moins épaisse; la majeure partie du néoplasme est formé à ce niveau d'épithélioma métatypique vivace, qui refoule un épiderme sain encore muni de poils et de glandes sébacées bien constituées.

Observation XVII

Épithélioma végétant de la joue gauche.

Renseignements cliniques :

Is..., femme de 65 ans. La tumeur végétante, du volume d'une noix, occupe la face externe de la joue gauche. Le début de la néoplasie remonte à 3 ans. Depuis trois mois, elle est soumise à la radiothérapie à doses fractionnées très faibles, 2 à 3 *H* chaque semaine. La tumeur, loin de rétrocéder, prolifère; la malade se décide à se faire opérer le 20 juillet 1907. Le chirurgien nous remet la pièce opératoire.

Étude histologique :

Pièce opératoire (extirpée 3 mois après le début du traitement. 20 à 30 *H.* en 12 séances).

Épithélioma malpighien atypique avec travées formées de gros éléments clairs, dépourvus de prolongements exoplastiques. Mitoses, noyaux bourgeonnants, monstruosités cellulaires nombreuses ; aucune tendance à la kératinisation. La tumeur présente partout la même structure, dans la profondeur comme à la surface, à la périphérie comme au centre.

L'épiderme voisin n'est pas modifié, il est pourvu de phanères qui ne présentent pas trace d'involution. Bien qu'on ne puisse l'affirmer puisqu'il n'y a pas eu de biopsie antérieure au traitement, il semble que la radiothérapie ait été trop faible pour produire une modification morphologique quelconque tant des éléments épithéliaux néoplasiques, que des éléments normaux voisins.

Observation XVIII

Épithélioma végétant de la lèvre inférieure.

Renseignements cliniques :

Ro..., homme de 69 ans. Tumeur végétante de la lèvre inférieure du volume d'une grosse noisette, saillant dans la cavité buccale. Le 18 décembre 1907, cette tumeur reçoit 8 *H* non filtrés en une seule séance. 13 jours plus tard, le 31 décembre, intervention chirurgicale. On nous remet la pièce opératoire comprenant toute l'épaisseur de la lèvre, de la face cutanée saine, à la face buccale néoplasique et végétante.

Étude histologique :

Pièce opératoire (extirpée 13 jours après 8 *H* en une seule séance).

Epithélioma malpigien typique, avec travées formées de gros éléments clairs pourvus de prolongements exoplastiques distincts. Perles épidermiques en parakératose.

L'épiderme cutané est intact, les gros poils de la barbe et les volumineuses glandes sébacées qui leur sont annexées ne sont

pas modifiées. Le chorion sus-jacent est formé de fibroblastes jeunes et de très nombreux polynucléaires sans trace d'éléments néoplasiques. Le bord libre de la lèvre,et la face postérieure sont ulcérés : de grosses travées épithéliomateuses viennent bourgeonner à sa surface, et pénètrent dans la profondeur des fibres musculaires striées. Le stroma grêle est infiltré de polynucléaires vivaces et de globules de pus. Les globes épidermiques sont plus nombreux et plus volumineux à la surface que dans la profondeur. Les travées superficielles contiennent des cellules plus grosses que les travées profondes. Les figures d'inclusion pseudo-parasitaires, les noyaux bourgeonnants et surtout les éléments isolés en dyskératose s'y trouvent en abondance. Ces images histologiques sont exceptionnelles dans la profondeur.

Observation XIX

Épithélioma végétant de la lèvre inférieure.

Renseignements cliniques :

Lec..., homme de 65 ans. Début en 1905, par une petite ulcération à base indurée au niveau de la commissure labiale droite, enlevée à la cocaïne. Récidive un an plus tard, extirpée opératoirement ainsi qn'un ganglion sous-maxillaire envahi. On fait à ce moment un curage complet des ganglions de la région. Deuxième récidive en mars 1908 dans la lèvre inférieure; la tumeur atteint fin avril le volume d'une grosse noix ; la peau détruite par les végétations est ulcérée sur une surface égale à celle d'une pièce de 5 francs. La muqueuse buccale demeure intacte. A partir de mai, radiothérapie de la lèvre par la face cutanée. Nous ne pouvons obtenir de renseignements sur cette irradiation, mais elle a dû être intensive, car elle a paraît-il provoqué une radiodermite ulcéreuse intense des régions mentonnière et sus-hyödienne. Cette radiodermite oblige d'interrompre le traitement en juillet. La tumeur qui s'est d'abord affaissé, se remet à proliférer, à partir d'octobre. Troisième opération le

20 novembre 1909. On enlève la tumeur en masse avec le maxillaire inférieur. Le chirurgien nous confie un gros fragment (noix) qui répond à toute l'épaisseur de la lèvre inférieure; nous pratiquons des coupes totales.

Étude histologique :

Pièce opératoire (prélevée 3 mois et demi après cessation d'une radiothérapie intensive poursuivie pendant 3 mois).

Tout l'épiderme cutané a disparu ; de ce côté, sous une mince couche de fibrine, on trouve un tissu scléreux formé de grosses bandes de collagène, entre lesquelles on voit des masses cornées en désintégration, parsemées d'éléments épithéliomateux vivaces, isolés ou agminés par groupes de deux ou trois. A mesure qu'on s'avance vers la profondeur, les éléments vivaces sont plus nombreux, les masses cornées diminuent, puis disparaissent ; le stroma devient grêle.

Sous l'épiderme buccal intact, se pressent de grosses travées épithéliomateuses formées d'éléments à protoplasma clair, dépourvu d'épines; à noyaux volumineux, présentant de nombreuses figures de karyokinèse; pas de monstruosités, ni de signes de kératinisation (ni globes perlés, ni kératoses unicellulaires).

*
* *

Si nous cherchons à résumer les résultats obtenus, nous voyons que les épithéliomas passent par cinq phases successives avant de disparaître sous l'action des rayons X :

1° Phase latente ;
2° Maturation monstrueuse ;
3° Kératinisation ;
4° Dislocation et phagocytose ;
5° Organisation d'une cicatrice conjonctive souple.

— 1° *La phase latente* a une durée variable de 6 à 15 jours ; pendant cette phase, aucune modification cytologique appréciable. La durée en paraît être un peu plus courte pour les épithéliomas spinocellulaires, que pour les basocellulaires.

— 2° *La phase de maturation monstrueuse* (1) est marquée :

a) Par l'augmentation de volume de toutes les parties de la cellule, noyau et protoplasma. Cette hypertrophie peut atteindre des proportions considérables (2 et 3 fois en diamètre).

b) Par le nombre plus grand des mitoses atypiques.

c) Par l'apparition des noyaux bourgeonnants monstrueux, très chromophiles.

d Par l'apparition dans le corps de la cellule de formations archoplasmiques d'aspect pseudo-parasitaire.

— 3° *La kératinisation* est à fois disséminée, totale et atypique :

Disséminée, en ce sens que chaque cellule se kératinise pour son propre compte indépendamment de sa voisine, sans qu'il y ait imbrication à la manière des globes épidermiques.

Totale, en ce sens que toutes les cellules atteintes par une même quantité d'*H* subissent cette évolution cornée bien qu'à des moments différents : au début du processus on trouve l'une à côté de l'autre des cellules réduites à un petit bloc de corne, et des cellules au début de la kératinisation; mais bientôt toutes les cellules ont subi leur évolution, et toute la région est transformée en masses cornées visibles aux plus faibles grossissements et simulant des perles géantes.

Atypique, en ce sens que protoplasma et noyau subissent le plus souvent l'un et l'autre pour leur propre compte l'évolution cornée, sans passer par les stades que l'on observe dans l'épiderme normal, et dans les globes des cancroïdes. Le protoplasma devient granuleux, d'abord orangeophile, puis éosinophile ; les granulations augmentent de volume et finissent par

(1) Bornait-Legueule dans sa thèse *Modifications histologiques du cancer du sein traité par les rayons X* (obs. IV, p. 123 et fig. 4. Paris, 1909) décrit et figure des hyperplasies et des monstruosités cellulaires dans une biopsie de cancer du sein pratiquée deux mois après la cessation d'un traitement intensif de six semaines. L'auteur n'a observé le phénomène qu'une fois, et le rapporte à l'évolution pathologique ultérieure de cellules résiduelles (vie latente) épargnées par l'irradiation. Il serait intéressant de comparer ces formations monstrueuses à celles que nous avons toujours observées au début de l'action radiothérapique sur les épithéliomas malpighiens.

se fusionner en un bloc homogène, présentant toutes les réactions colorantes de la kératine.

Ces granulations ont sans doute une constitution chimique

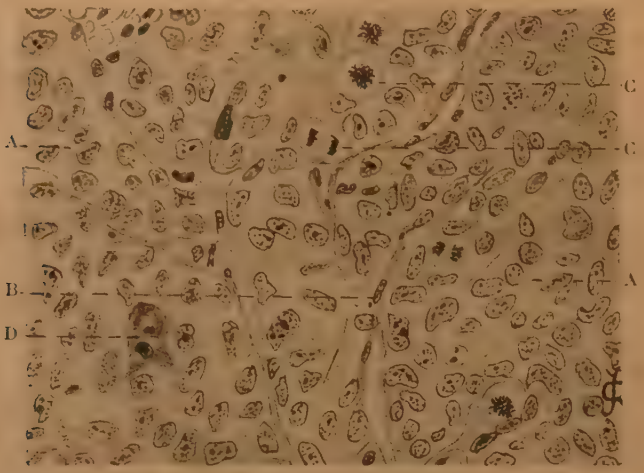


Fig. 15. — **Observat on I** : Épithélioma végétant de la face. Biopsie de la superficie de la tumeur avant radiothérapie. (*Grossissement = 230 diamètres.*)

La préparation montre des travées épithéliales pleines, formées de cellules métatypiques, dépourvues de prolongements épineux. Le stroma très grêle contient quelques fibroblastes et quelques éléments migrateurs.

— Les karyokinèses des cellules épithéliomateuses sont très nombreuses, et pour la plupart typiques.

— Par places, on trouve une légère tendance de quelques cellules à la kératinisation spontanée, mais ce phénomène est toujours très limité, nulle part de véritables globes épidermiques.

A, Travées épithéliales pleines, formées de cellules métatypiques; — B, Stroma conjonctif; — C, Mitoses; — D, Kératinisation spontanée partielle (pseudo-globe).

analogues à celle de l'éléidine, mais elles n'en présentent à aucun moment les réactions colorantes caractéristiques.

Le noyau subit une évolution différente suivant les cas : après une phase de pycnose, tantôt il y a karyorrhexis puis diffusion dans le protoplasma; tantôt le noyau s'éclaircit, se charge de granulations acidophiles et finit par se transformer directement en un bloc de kératine. La kératinisation nucléaire peut évoluer sans stade préalable de pycnose, elle semble alors le plus sou-

vent commencer par les nucléoles ; dans certaines cellules elle paraît précéder la transformation cornée du corps cellulaire.

— 4° *La dislocation* et *la phagocytose* des masses cornées paraît

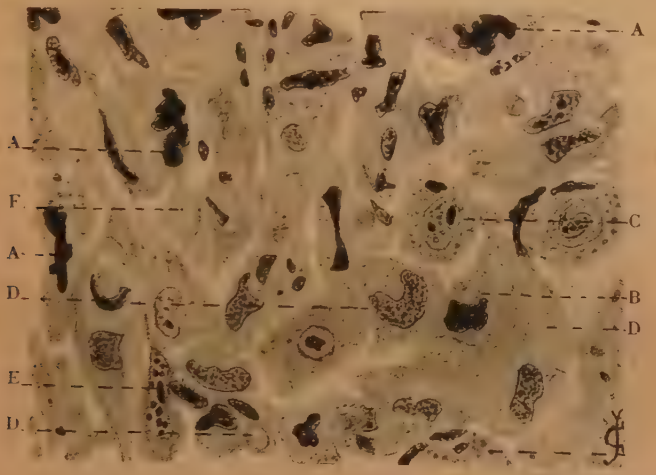


Fig. 16. — **Observation I** : Même cas que figure 15 : Biopsie de la superficie de la tumeur quinze jours après le début de la radiothérapie effective. Maturation monstrueuse des éléments néoplasiques. (*Grossissement = 230 diamètres.*)

— Le grossissement de la figure 16 est rigoureusement le même que celui de la figure 15. On est d'abord frappé de l'augmentation de volume de toutes les parties de la cellule : noyau et protoplasma, dont les diamètres ont doublé, triplé même par places.

— Les noyaux hyperplasiés bourgeonnent et deviennent très chromophiles. Nombre de cellules présentent des inclusions pseudo-parasitaires. On voit apparaître dans le protoplasma des granulations de volumes divers qui ne présentent pas les réactions histo-chimiques de l'éléidine normale, mais semblent néanmoins marquer un premier stade de l'évolution cornée.

A, Noyaux bourgeonnants très chromophiles, mais non pycnotiques; — B, Formations archoplasmiques d'aspect parasitaire; — C, Grosses granulations protoplasmiques (éléidine modifiée); — D, Petites granulations protoplasmiques de même nature; — E, Début de kératinisation nucléaire; — F, Membrane nucléaire encore distincte, ne renfermant plus de chromatine.

être surtout l'œuvre des polynucléaires neutrophiles et des fibroblastes du stroma qui prolifèrent avec activité. Plus tard apparaissent les macrophages et les plasmazellen, qui s'accumulent autour des vaisseaux et persistent longtemps après la disparition des cellules néoplasiques. On trouve aussi parfois,

à la périphérie des blocs, quelques plasmodes qui affectent le type habituel des cellules de corps étranger; mais nous n'avons trouvé ces éléments en abondance que dans un petit nombre de cas.

Les masses cornées, avant d'être entièrement détruites, peu-

FIG. 17. — **Observation I** : Même cas que les figures 15 et 16 : Biopsie de la superficie de la tumeur, après le début de la radiothérapie. KÉRATINISATION. (*Grossissement = 230 diamètres.*)

— Presque tous les éléments de la préparation sont complètement transformés en masses cornées qui se fragmentent, si bien que les contours cellulaires ont presque partout disparu. Dans la partie gauche de la figure on voit de nombreux fragments de noyaux en pycnose. Par places on retrouve des membranes nucléaires encore distinctes, mais dépourvues de toute chromatine.

A, Cellule dont le protoplasma est déjà entièrement kératinisé, mais dont l'architecture nucléaire est encore distincte; — B, Fragments de noyaux pycnotiques; — C, Membrane nucléaire ne renfermant plus de chromatine (kératinisation complète du noyau); — D, Masse cornée fragmentée en petits blocs, disposés sans aucune ordination systématique.

vent perdre les réactions colorantes de la kératine, et demeurer longtemps enchâssées dans le derme, sous forme d'amas de corpuscules chromophobes dépourvus de noyaux.

5° *L'organisation de la cicatrice conjonctive*, même dans les tumeurs ulcérées, ne s'accompagne pas le plus souvent, de la formation de gros tractus fibreux; le tissu reprend la structure

du derme sain, à cette différence près qu'il ne contient plus ni poils ni glandes, et que les fibres élastiques y sont moins nom-

Fig. 18. — **Observation I** : Même cas que les figures 15, 16 et 17: Fragment de la zone moyenne de la tumeur prélevée lors de l'autopsie (mort par pneumonie) deux mois après le début du traitement, en une région presque complètement guérie macroscopiquement. Dislocation et phagocytose des blocs kératinisés. (*Grossissement = 230 diamètres*).

— La région supérieure et droite de la figure représente une masse de corne fragmentée, presque anhiste, dans laquelle on distingue encore quelques noyaux pycnotiques; cette masse est envahie par des polynucléaires, des cellules libres du tissu conjonctif qui semblent jouer un rôle de phagocytose, et des fibroblastes jeunes.

— La région inférieure gauche de la figure montre le tissu conjonctif de néoformation qui s'est substitué à la néoplasie détruite. On y remarque, outre les fibroblastes jeunes qui enveloppent quelques débris de cellules épithéliales kératinisées, de nombreux leucocytes et quelques plasmazellen.

A, Cellules épithéliales kératinisées à noyau pycnotique; — A′, Fragments de noyaux pycnotiques; — B, Membranes nucléaires ne renfermant plus de chromatine (kératinisation complète du noyau); — C, Masses cornées anhistes fragmentées en petits blocs, disposés sans aucune ordination; — D, Cellules conjonctives libres, ayant pénétré dans l'épaisseur des masses cornées; — E, Fibroblastes jeunes remplaçant le néoplasme détruit; — E′ Fibroblastes jeunes ayant pénétré dans l'épaisseur des masses cornées; — F, Leucocytes; — F′ Leucocytes en pycnose; — G, Plasmazellen; — G′ Plasmazellen autour d'un néo-capillaire.

breuses et plus grêles qu'à l'état normal. Dans cette cicatrice souple il peut ne persister aucun élément néoplasique, et c'est

la guérison définitive; ou au contraire il subsiste dans la profondeur quelques cellules frappées par les rayons X mais non détruites: ces cellules à noyau très chromophile, mais non pycnotique, à protoplasma réduit, et avide des colorants basiques, sont à l'état de vie ralentie : si le traitement n'est pas continué, c'est la récidive plus ou moins différée.

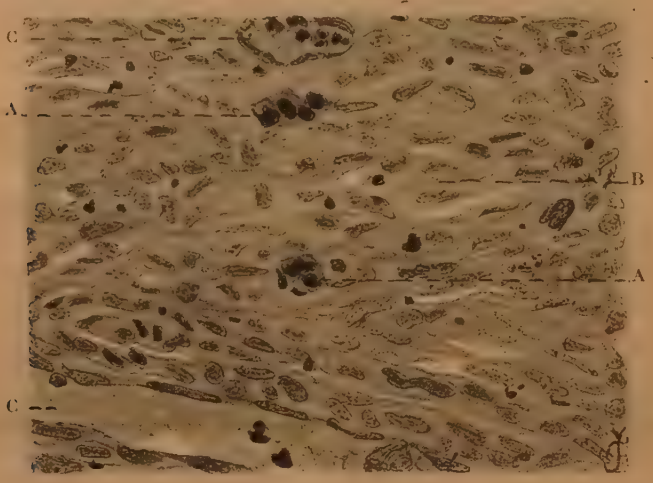


FIG. 19. — **Observation I** : Même cas que les figures 15, 16, 17 et 18 : Fragment de la superficie de la tumeur prélevé, lors de l'autopsie (mort par pneumonie), deux mois après le début du traitement, en une région complètement guérie en apparence. ORGANISATION DE LA CICATRICE CONJONCTIVE. (*Grossissement = 230 diamètres.*)

— La figure montre un tissu conjonctif jeune formé de fibroblastes volumineux, avec sécrétion minime de collagène; quelques capillaires contenant un grand nombre de leucocytes surtout polynucléaires. Au milieu des tractus conjonctifs on aperçoit quelques cellules épithéliales groupées par deux ou trois. Ces cellules, réduites de volume, ont des noyaux très chromophiles, mais non pycnotiques; leur protoplasma est également réduit, et légèrement basophile. Ce sont des cellules épithéliomateuses en état de vie ralentie (léthargie cellulaire), qui auraient pu, en cas d'interruption du traitement et de survie du malade, donner des récidives à longue échéance.

A, Cellules épithéliomateuses à l'état de vie ralentie; — B, Fibroblastes jeunes; — C, Néo-capillaires renfermant des hématies et de nombreux leucocytes.

Cette distinction de cinq phases successives est fort schématique : elle ne s'applique pas à l'ensemble d'un tumeur en un

même moment de la durée. Nous les avons observées les unes après les autres, dans les biopsies successives prélevées en des points comparables de la superficie d'une même tumeur. Lorsque nous avons pu étudier dans son ensemble un néoplasme en cours de traitement (opération ou autopsie), nous avons retrouvé simultanément ces divers aspects : on les observe dans le même ordre lorsqu'on parcourt successivement sur les coupes sériées, les zones profondes, puis les zones de plus en plus superficielles, c'est-à-dire les points qui ont reçu peu d'*H*, puis ceux qui en ont reçu davantage.

CHAPITRE VII

ACTION DESTRUCTRICE DES RAYONS X SUR LES ÉPITHÉLIOMAS MAMMAIRES

Les premiers auteurs (1) qui ont cherché à étudier l'action des Rayons X sur les épithéliomas mammaires s'attendaient à trouver des images histologiques spécifiques, traduisant l'action d'un traitement que les radiologues prétendaient spécifique.

N'ayant pas trouvé ces images, ils en ont conclu que la radiothérapie ne modifiait pas la structure des épithéliomas glandulaires.

Cette opinion est contredite par l'observation clinique. Il existe maintenant plusieurs centaines de cas d'épithéliomas glandulaires, notamment de cancers du sein, qui ont diminué de plus de moitié de volume ou ont même fini par disparaître complètement, au niveau des points traités. Il est inconcevable qu'une régression de plusieurs centimètres de diamètre dans une masse épithéliale, se produise sans altérations morphologiques des éléments de cette masse.

La difficulté tient à ce que l'évolution radiothérapique des cellules épithéliomateuses donne des figures cytologiques moins particulières dans les tumeurs glandulaires que dans les tumeurs malpighiennes, et surtout que la plupart des examens histologiques sont faits sur des pièces opératoires longtemps après l'interruption du traitement, alors que les éléments frappés par

(1) Cornil et Vigouroux : Traitement des tumeurs du sein par les rayons X. *Acad. de Médecine* 1903 et 1906 ; Péraire *Société de l'Internat* 1906.

les rayons X sont entièrement détruits. Dans ces conditions, il est parfois impossible, en se fondant sur l'examen histologique seul, de dire si la tumeur examinée a été traitée ou non.

Pour pouvoir arriver à des conclusions valables, il faut avoir des points précis de comparaison et étudier des coupes provenant de biopsies d'une même tumeur avant et après le traitement.

Ces conditions sont difficiles à réaliser dans les tumeurs humaines, d'où l'intérêt du cas que nous avons pu étudier en 1906 avec notre maître M. Menetrier, et que nous avons publié avec lui dans les *Archives de Médecine Expérimentale* en mars 1908.

Il s'agissait de métastases cutanées multiples d'un épithélioma typique du sein, dont quelques-unes seulement furent soumises à la radiothérapie. Nous avons pu ainsi, dans la même tumeur, comparer la structure :

1° De masses néoplasiques longuement traitées et en apparence complètement guéries ;

2° De masses non traitées ;

3° De masses ayant eu un début de traitement suffisant pour amener leur affaissement partiel, insuffisant pour amener leur résorption complète.

I. Nous rapporterons en détail cette observation.

II. Nous comparerons aux résultats obtenus dans ce cas type, ceux que nous ont montré les préparations (pièces opératoires et biopsies) de quatre autres cas de cancer du sein chez la femme, à divers stades du traitement.

III. — Nous étudierons ensuite l'action des rayons sur les épithéliomas du sein de deux de nos souris (Tumeur **M**. Premières générations épithéliales), chez lesquelles nous avons pu préciser les conditions expérimentales.

*
* *

I. Étude comparative des masses néoplasiques traitées et non traitées dans une même tumeur humaine.

Observation XX.

Métastases cutanées multiples d'un épithélioma typique du sein.

Étude clinique :

Dou... Il s'agissait chez notre malade, une femme de 60 ans, entrée en mars 1906 dans le service de M. Ménétrier à l'hôpital Tenon, de métastases multiples, cutanées et sous-cutanées, d'un cancer de sein. La superficialité des lésions permettait une application facile des irradiations tandis que leur multiplicité excluait toute idée d'une intervention chirurgicale curatrice.

C'était d'ailleurs un cancer à marche remarquablement lente. Le début remontait en effet à l'année 1889. Opéré par le professeur Segond en 1892, il récidive en 1900 au niveau du sein, et trois ans après, apparaissent des métastases multiples du cuir chevelu.

D'après les renseignements fournis par la malade il semble bien que, dans ce cas, cette lenteur d'évolution, soit en rapport avec une forme particulière du cancer, et qu'il se soit agi au début d'une maladie kystique de la mamelle.

En effet, et bien que la malade aie tout d'abord remarqué une tumeur seulement au niveau du sein gauche, la lésion est en réalité double, ou le devient rapidement, puisque le chirurgien pratique l'extirpation des deux seins ; et d'ailleurs c'est le diagnostic de « kystes du sein » qui fut porté par le médecin traitant qui le premier conseilla l'opération.

Au moment où la malade entre à l'hôpital Tenon, les métastases craniennes datent donc de trois ans. On voit alors, au niveau de la convexité du crâne, quatre grosses tumeurs, à peu près hémisphériques, présentant à leur base un diamètre de 4 à 6 centi-

mètres, dures, peu sensibles à la pression, non mobilisables sur les parties sous-jacentes, et paraissant même profondément adhérentes à l'épicrâne et à l'os. La peau amincie à leur surface est lisse, luisante, rougeâtre, avec de fins vaisseaux en arborisation superficielle; elle est complètement adhérente à la masse néoplasique, et fait corps avec elle. Une de ces tumeurs est légèrement ulcérée et recouverte en partie de croûtes jaunâtres, suintantes.

Outre ces tumeurs principales, une vingtaine de nodosités plus petites, dont le volume varie des dimensions d'un pois à celles d'une noisette, sont disséminées autour d'elles et dans toute l'étendue du cuir chevelu.

Au niveau du sein droit, la première récidive forme une tumeur des dimensions d'une mandarine, adhérente à la peau, et mobile sur les parties profondes. Dure, non douloureuse, elle est située à quelque distance de la cicatrice opératoire. Dans l'aiselle correspondante, un noyau cancéreux plus petit est adhérent à la peau.

La superficialité de ces lésions permettait d'espérer une action efficace du traitement radiothérapique, d'autant plus qu'à ce moment, et malgré l'atteinte de l'état général, rien n'indiquait l'existence de localisations viscérales profondes du néoplasme en voie de généralisation. La malade est adressée à M. Béclère, dans son service de l'hôpital Saint-Antoine, où, le 7 avril 1906, le traitement fut commencé et continué ensuite régulièrement une fois chaque semaine.

D'ailleurs, et bien que l'histoire de la malade et les signes cliniques constatés à l'examen de ces tumeurs ne laissent aucun doute sur l'exactitude du diagnostic de cancer mammaire en voie de généralisation, pour plus de certitude, nous faisons pratiquer par M. Demoulins, l'extirpation chirurgicale de la tumeur située au niveau du sein, qui, plus mobile que les tumeurs craniennes, peut être enlevée sans difficulté.

L'examen histologique confirma pleinement notre diagnostic de cancer mammaire; et en outre, nous montra des lésions d'épithéliome typique, ayant par places conservé des apparences

adénomateuses, ce qui rend vraisemblable, le point de départ du cancer dans l'évolution maligne d'une maladie kystique, d'une affection adénomateuse des deux seins ; hypothèse que nous avait suggéré le récit fait par la malade.

Sous l'action du traitement radiothérapique, les tumeurs craniennes diminuent progressivement, sans aucune modification apparente du tégument, semblant fondre en quelque sorte, sous la peau, qui à aucun moment ne présente trace d'érythème. Elles ne paraissent pas se ramollir avant de disparaître, mais diminuent peu à peu, tout en gardant la même consistance, tant qu'il subsiste quelque chose du nodule néoplasique. Toutes ces particularités sont de grande importance, car elles montrent qu'il n'y a eu à aucun moment, de travail inflammatoire perceptible au niveau des tumeurs en régression, et moins encore de processus destructeur, ulcéreux ou nécrotique. Bien plus, la tumeur qui était ulcérée, avant le commencement du traitement, s'est rapidement cicatrisée sous son influence.

Aussi, quand, après 7 mois et demi de traitement, nous présentons avec notre maître M. Menetrier cette malade à la Société médicale des hôpitaux (1) on peut constater que les grosses tumeurs hémisphériques ont à peu près complètement rétrocédé, laissant à leur place une peau blanche, amincie, même légèrement déprimée par rapport aux parties voisines, et parcourus seulement de petites veinosités à la périphérie. Sauf pour la tumeur qui fut ulcérée, il n'y a pas à proprement parler de cicatrice, mais une sorte d'atrophie interstitielle du tissu de la peau au niveau des tumeurs résorbées. D'ailleurs à côté de points paraissant entièrement guéris, complètement débarassés de tout vestige de cancer appréciable cliniquement, il reste encore en d'autres régions, des petites plaques indurées, indiquant l'existence de résidus de néoplasme.

Et puis tandis que les lésions traitées disparaissent ainsi, fondant sous l'action curative des irradiations, d'autres tumeurs se

(1) *Bulletin de la Société médicale des hôpitaux*, 26 octobre 1906.

développent en d'autres points du corps : à la nuque, sur les côtés du cou, au pubis, dans le sein droit. En même temps l'état général s'aggrave, et, à partir du 20 décembre, on doit, en raison de la faiblesse croissante de la malade, suspendre le traitement radiothérapique.

Il a été ainsi appliqué pendant 9 mois à raison d'une séance par semaine. A chaque séance on a fait absorber à la région irradiée une quantité de rayons de Rœntgen non filtrés égale au plus à trois *H*. Ce qui donne un total de 120 *H*. environ. Le pouvoir de pénétration des rayons employés atteignait le n° 8 du radiochromomètre de Benoist.

Après la cessation du traitement le malade accuse des douleurs dans les membres inférieurs, et de nouvelles nodosités cutanées apparaissent.

La cachexie va ensuite progressant de jour en jour et la malade est finalement emportée par des accidents de bronchite capillaire le 19 février 1907, juste 2 mois après la cessation des irradiations.

Jusqu'à la fin, les lésions traitées et paraissant guéries gardent le même aspect, et il semble à l'examen clinique, à la vue comme au toucher, n'y avoir aucune récidive en ces points, aucune reproduction du néoplasme résorbé.

Autopsie :

Nous passerons rapidement sur les résultats de l'autopsie, remarquable surtout en ce point, qu'on ne rencontre que d'infimes lésions néoplasiques viscérales : quelques nodules pleuro pulmonaires, un petit noyau cancéreux dans un rein), et que toutes les métastases, par suite d'une prédilection singulière de ce cancer pour les tissus superficiels, sont à peu près exclusivement cutanés ou sous-cutanés. Il y a d'autre part un contraste remarquable entre le peu d'étendue des lésions cancéreuses, et la cachexie mortelle qui en a été la conséquence.

Étude histologique :

Nous avons examiné histologiquement un grand nombre de

fragments, mais pour ne pas allonger inutilement notre étude, nous décrirons comme type, un nodule dans lequel les apparences de guérison étaient le plus complètes, et cela aussi bien de par les signes cliniques perçus pendant la vie, qu'à l'examen macroscopique du morceau de peau enlevé à l'autopsie.

Une coupe portant en ce point d'apparence complètement normal (fig. 21) nous montre les lésions suivantes :

A la surface, l'épiderme en couche continue est délimité du côté des tissus sous-jacents par une ligne absolument droite; il n'y a plus aucune trace des saillies et dépressions alternatives qui donnent à ce revêtement une apparence dentelée, et correspondent à la coupe des papillles du derme, et des saillies épidermiques interpapillaires.

Au-dessous, le tissu conjonctif du derme, et celui plus profond de la couche cellulaire sous-cutanée se présentent avec des faisceaux lamineux un peu plus denses et plus serrés peut-être que normalement, mais néanmoins avec des apparences parfaitement conformes à l'état physiologique, et en tous cas ne montrant en aucun point cette épaisseur insolite, cette fibrose prédominante, et cette irrégularité de distribution qui caractérisent les tissus cicatriciels.

Aucune hypergénèse élastique : pas de vascularisation exagérée, pas de diapédèse périvasculaire ; les artères comme les veines ont une structure absolument normale, et les quelques filets nerveux que l'on rencontre sur les coupes ne présentent également aucune lésion appréciable avec les techniques usuelles.

Il n'y a en somme aucune apparence de processus inflammatoire actuel, ni de traces persistantes d'un semblable processus antérieur.

Il ne reste absolument aucun vestige ni de follicules pileux, ni de glandes sébacées, ni de glandes sudoripares.

Dans ce tissu on trouve cependant des éléments anormaux, des cellules épithéliales, que leur colorabilité plus intense aux réactifs nucléaires, met en évidence malgré leur petit nombre, même aux faibles grossissements.

Dans les couches les plus profondes de la coupe, au point ou la peau a été détachée du péricrâne, on aperçoit quelques lobules néoplasiques, facilement visibles, et relativement volumineux (fig. 21 HH'); ils sont disposés en traînées parallèles à la surface, dans l'interstice des faisceaux lamineux. Un peu au-dessus, en se rapprochant de l'épiderme, et à peu près à égale distance des deux surfaces de la coupe, ce sont de fins tractus épithéliaux, irrégulièrement disséminés (fig. 21 EE'). Enfin dans la couche superficielle et au niveau du derme, ce sont des points espacés, paraissant correspondre à des cellules isolées, ou à de petits groupes de cellules. et dont l'identification nécessite l'emploi de forts grossissements (fig. 21 CC').

Donc à l'examen d'ensemble aux faibles grossissements, on voit ainsi que ce tissu en apparence complètement guéri, renferme encore des éléments cancéreux très rares, et disséminés au voisinage de la surfaee, et d'autant plus développés qu'on pénètre plus profondément.

Une étude à de plus forts grossissements est nécessaire pour bien se rendre compte de la nature des éléments et des modifications qu'ils ont pu subir. Mais auparavant la comparaison avec une coupe portant sur un noyau cancéreux, pris dans une région de peau non influencée par le traitement radiothérapique est nécessaire pour l'interprétation des lésions.

Sur une semblable coupe faite aux dépens d'un noyau de a région pubienne, qui ne fut jamais soumise aux irradations (fig. 20) on voit, en effet, une couche épidermique, où es apparences papillaires normales sont parfaitement conservées.

Les papilles dermiques ont leur aspect et leur volume normal; les bulbes pileux, les glandes sébacées et sudoripares sont par endroits nettement distincts, bien qu'ils aient disparu sur la plus grande étendue des préparations pour faire place aux travées épithéliomateuses (fig. 20 B,B') qui sillonnent en tous sens derme et hypoderme.

Ces travées sont pleines pour la plupart, et constituées par des

FIG. 20. — **Observation XX** : Métastase cutanée d'un épithélioma du sein. Nodule non traité de la région pubienne. (*Grossissement = 43 diamètres.*)

La figure ne représente que la partie la plus superficielle du nodule (petite noix). Les apparences de la couche épidermique sont normales: la disposition papillaire est conservée, et si l'on ne voit pas sur le point dessiné de glandes et de follicules pileux, il en existait des vestiges sur d'autres points des préparations. Au-dessous de l'épiderme, derme et hypoderme sont remplis de masses épithéliomateuses en îlots, en boyaux pleins diversement ramifiés, et de tout volume. Il n'existe aucun rapport entre l'exubérance des masses cancéreuses et leur situation plus ou moins superficielle dans le stroma.

AA', Couche épidermique; — BB', Travées épithéliomateuses vivaces; — CC', Vaisseaux et tissu conjonctif du stroma: — DD', Travées épithéliomateuses grêles formées d'éléments petits et chromophiles; — EE', Ordination acineuse des éléments néoplasiques dans quelques travées.

Suite de la légende figure 21.

AA', Épiderme; — BB', Couche superficielle du derme; — CC', Cellules épithéliomateuses isolées atrophiques (en léthargie); — DD', Couche moyenne du derme; — EE', Groupes de cellules épithéliomateuses encore atrophiques; — F', Coupe d'un nerf cutané, non altéré; — GG', Hypoderme; — HH', Travées de cellules épithéliomateuses vivaces; — II', Périoste (épicrâne).

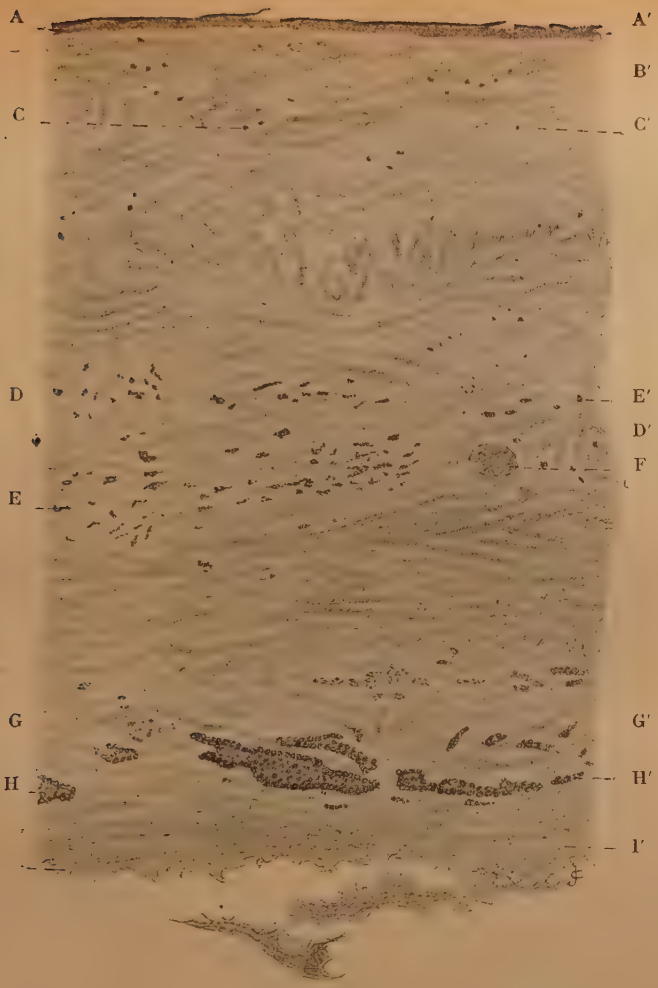


FIG. 21. — **Observation XX** : Métastase cutanée d'un épithélioma du sein. Nodule de la peau du crâne traité par les rayons X pendant neuf mois, et paraissant complètement guéri. (*Grossissement = 43 diamètres.*)

La figure représente la totalité du tégument, de l'épiderme à l'épicrâne. C'est tout ce qui reste d'un nodule qui, avant le traitement, était beaucoup plus volumineux (mandarine) que celui de la figure 20.

Le revêtement épidermique est aplani, avec disposition complète des papilles et des phanères.

Le tissu conjonctif du derme et de l'hypoderme, un peu plus dense que normalement, présente néanmoins une disposition régulière de ses faisceaux.

Dans la région superficielle, on aperçoit des cellules disséminées sous forme de points plus foncés, prenant électivement les colorants nucléaires, et qui sont les vestiges du tissu néoplasique.

Ces éléments paraissent plus nombreux dans la couche moyenne, où ils forment de petits amas en traînées ou courtes travées.

Enfin, dans la couche profonde, tout contre le périoste, des travées volumineuses de cellules épithéliomateuses rappellent la structure des nodules non traités.

cellules cancéreuses métatypiques. En quelques points, les cellules néoplasiques se groupent à la manière des acini de la glande (fig. 20, EE') disposition très répandue dans les préparations provenant de notre première biopsie, et dans celles des métastases pleuro-pulmonaires.

Mais qu'on étudie les cellules superficielles immédiatement au contact avec l'épiderme, ou les cellules de la profondeur, on rencontre à tous les niveaux des éléments ayant des caractères de vitalité exubérante : grand noyau clair à réseau chromatinien distinct, à nucléole volumineux, protoplasma abondant, fréquence des figures de division directe et des karyokinéses.

A côté de ces travées exubérantes, on en voit bien de place en place d'autres moins volumineuses (fig. 20 DD') dans lesquelles les cellules paraissent au repos : noyau contracté fortement chromophile dans lequel le réseau chromatinien reste cependant toujours distinct, protoplasma homogène peu abondant ayant une affinité légèrement basophile.

Mais ces groupes de cellules au repos sont réparties comme au hasard dans toute l'étendue des préparations, on en trouve autant dans la profondeur, qu'au voisinage de la superficie.

Le tissu conjonctif cutané et sous-cutané a entièrement perdu son orientation habituelle, il est réduit au stroma de la tumeur. On ne trouve dans ce stroma que très peu de vaisseaux, les leucocytes y sont tout à fait rares.

La comparaison de ces deux coupes indique donc déjà, même aux plus faibles grossissements, une différence histologique considérable entre le noyau traité et la tumeur non traitée, et correspondant d'ailleurs parfaitement à ce que nous avait montré l'observation clinique, quand nous avions vu ces nodosités craniennes de 2 centimètres à 2 centimètres et demi d'épaisseur, réduites par le traitement à un tégument cutané de 3 à 4 millimètres environ.

Revenons maintenant à l'étude aux forts grossissements des éléments constituants de notre première coupe, de la tumeur traitée et paraissant cliniquement guérie.

La couche épidermique est ici profondément changée (fig. 22, AA') ; nous avons signalé son aplatissement, la disparition des dépressions papillaires, des saillies interpapillaires, des follicules pileux et des appareils glandulaires sébacés et sudoripares. Mais les cellules mêmes qui la constituent sont également modifiées, réduites de nombre. Le revêtement se compose seulement de trois à quatre assises de cellules irrégulièrement disposées, et altérées dans leur structure : une mince couche cornée ; une ou deux assises de cellules aplaties chargées d'éléidine; une et parfois deux rangées de cellules malpighiennes. Ces cellules ont un noyau très chromophile, dense, mais non pycnotique; le protoplasma est creusé de vacuoles, particulièrement dans la région périnucléaire (fig. 22, CC'). Les prolongements épineux péricellulaires ne peuvent plus être mis en évidence. Pourtant cet épithélium est continu; il n'est détruit en aucun point de la surface traitée, il est vivace, mais atrophique.

Ces modifications sont indépendantes du cancer et exclusivement dues à l'action des rayons X, comme nous avons pu nous en assurer par comparaison avec des coupes de peau abdominale, prélevées au niveau d'une rate leucémique qui avait été irradiée pendant plusieurs mois. On peut les désigner sous le nom de radiodermite chronique atrophique, bien qu'il n'y ait là aucun processus de cautérisation, ni de réaction inflammatoire. Il s'agit, semble-t-il, d'une action inhibitrice spéciale des rayons sur la cellule de l'épithélium épidermique : celle-ci n'est pas détruite, elle semble seulement revenir à un stade de repos et de différenciation moindre, Aussi bien n'y avait-il aucune lésion macroscopique de l'épiderme, la peau paraissait saine, lisse, à peine rosée.

Les couches les plus superficiellee du derme (fig. 22 BB'), si ce n'était l'absence de poils et de glandes, paraissent absolument saines à première vue. Elles ne présentent nulle part de réaction inflammatoire, pas la moindre infiltration leucocytaire. Mais à un examen plus attentif, on aperçoit entre les faisceaux fibreux, hypertrophiés, pauvres en cellules conjonctives (fig. 22 EE'),

des éléments cellulaires isolés ou groupés par deux (fig. 22DD')

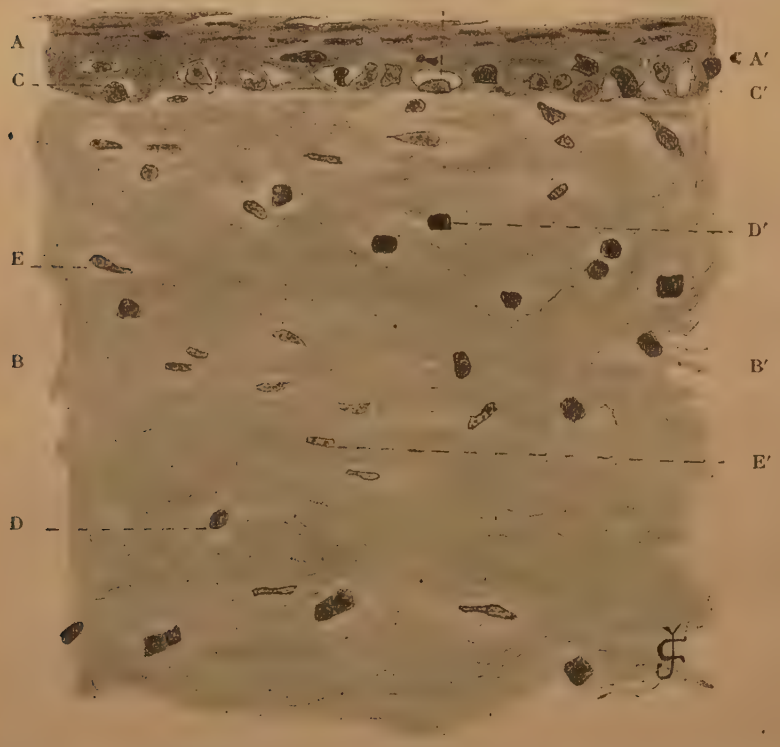


FIG. 22. — **Observation XX** : *Superficie de la coupe représentée figure 21 en AA' et BB'. (Grossissement = 520 diamètres.)*

Cette figure montre les détails des altérations de l'épiderme sous l'influence du traitement (radiodermite atrophique chronique) : diminution d'épaisseur; irrégularité de disposition des cellules de la couche basale; état vacuolaire de quelques éléments malpighiens.

Dans le chorion sous-jacent, on voit, à ce grossissement, outre des cellules conjonctives qui se présentent avec des apparences normales, des éléments de type épithélial, mais atrophiques, qui représentent les derniers vestiges du tissu néoplasique.

AA', Épiderme; — BB', Derme; — CC', Vacuoles péri-nucléaires de cellules de la couche basale; — DD', Cellules épithéliomateuses atrophiques et chromophiles (léthargie); — EE', Noyaux de cellules conjonctives fixes.

à noyau fortement chromatophile, mais non pycnotique, à protoplasma très réduit et assez fortement basophile.

Ces cellules sur la nature desquelles on pourrait discuter si on n'avait point de terme de comparaison, sont des cellules cancéreuses très modifiées, comme le prouvent les formes sous-jacentes qui permettent de trouver, entre elles, et les cellules des noyaux cancéreux incontestables, tous les intermédiaires.

La zone moyenne (fig. 23) est constituée par des faisceaux

FIG. 23. — **Observation XX** : *Zone moyenne de la coupe représentée figure 21 en CC′. (Grossissement = 520 diamètres.)*

Ici les cellules néoplasiques subsistantes sont plus nombreuses et plus volumineuses que celles de la superficie, représentées figure 22 en DD′. Elles sont encore atrophiques, sans que cependant on puisse les dire manifestement différentes de celles qui se rencontrent en nombre de cancers du sein du même type, vivaces et non traités, et telles qu'on en trouve facilement dans les petits amas du noyau pubien représenté figure 20 en DD′. Elles représentent en somme un état intermédiaire entre les cellules à l'état de vie ralentie de la figure 22, et les cellules vivaces et proliférantes de la figure 24.

AA′, Travées épithéliomateuses; — B, Cellule épithéliomateuse atrophique et isolée analogue à celles de la figure 22; — CC′, Noyaux de cellules conjonctives fixes; — D, Capillaire.

conjonctifs volumineux, riches en fibres élastiques, parmi les-

quels sont disséminées un petit nombre de cellules conjonctives fusiformes ou étoilées (fig. 23 CC') dont le noyau clair présente souvent des incisures.

Les capillaires (fig. 23 D) sont rares et non dilatés, il n'y a pas traces d'infiltration leucocytaire, aucun signe d'inflammation.

Entre les faisceaux, on voit des travées épithéliomateuses pleines et grêles (fig. 23 AA') : les plus volumineuses comprennent 10 à 12 cellules, quelques unes 3 ou 4 seulement ; on trouve même encore çà et là disséminées, des cellules atrophiques isolées, analogues à celles de la figure 22 (fig. 23 B).

Les cellules qui constituent ces boyaux présentent les même aspect mais à un degré moindre que les cellules isolées : le noyau est ramassé sur lui-même, fortement chromatophile mais non pycnotique : avec la coloration à l'hématoxyline ferrique, on peut mettre en évidence le réseau chromatinien. Le protoplasma est peu abondant, homogène, se colore d'une manière intense, et a une affinité légèrement basophile.

La zone profonde (fig. 24) qui répond au tissu cellulaire sous-cutané jusqu'à l'épicrâne, a pour stroma un tissu conjonctif identique à celui que nous venons de décrire.

Mais entre les faisceaux apparaissent de volumineuses travées épithéliales (fig. 24 B) comprenant un grand nombre de cellules dont le noyau clair et le délicat réseau chromatinien, les volumineux nucléoles, les figures nombreuses de karyokinése (fig. 25 CC') le protoplasma abondant, peu colorable, rappellent en tous points l'aspect des boyaux cancéreux des nodules non traités, et des métastases viscérales. On trouve même des acini parfaitement constitués (fig. 24 AA') qui rappellent la glande en état d'activité.

Nous avions d'abord pensé pouvoir suivre sur nos préparations les divers moments du processus par lequel les rayons X produisent l'histolyse élective des éléments néoplasiques. Mais une étude plus précise nous a montré qu'il n'en était rien.

Nous ne trouvons en effet, même dans les couches superficielles des noyaux les plus complètement guéris en apparence,

aucun cadavre cellulaire, aucune figure de phagocytose, pas même cette fragmentation de la chromatine décrite sous le nom

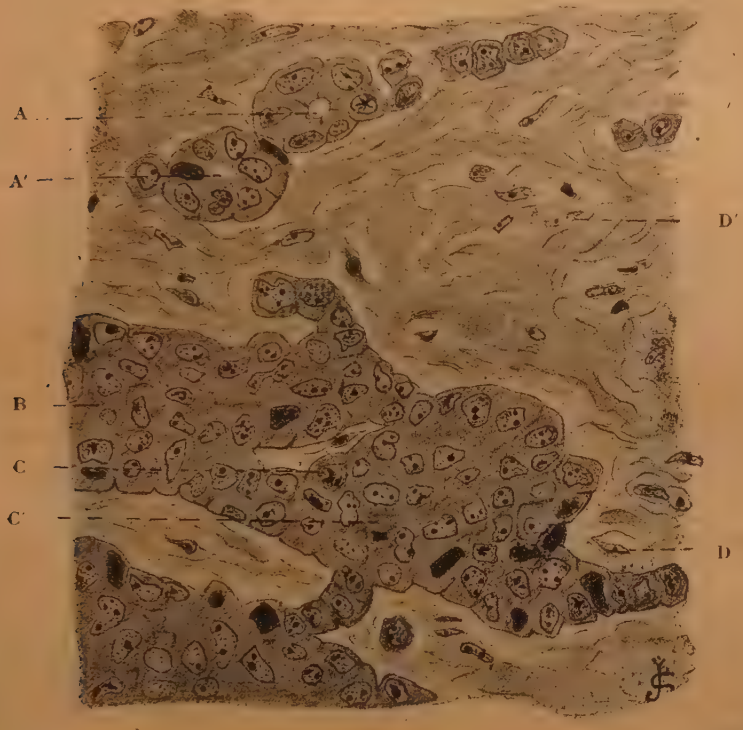


FIG. 24. — **Observation XX** : *Zone profonde de la coupe représentée figure* 21 *en* HH'. (*Grossissement* = *520 diamètres.*)

Ici les cellules néoplasiques sont parfaitement vivaces, et proliférantes, elles présentent plusieurs figures de karyokinèse.

Les éléments sont volumineux, forment des masses épithéliomateuses compactes, et par place se disposent en acini, avec lumière centrale, rappelant ainsi le type primitif de la tumeur, et son origine glandulaire.

AA', Disposition des cellules néoplasiques en forme d'acini, avec lumière centrale; — B, Grosse travée compacte formée de cellules épithéliomateuses à protoplasma clair, à gros noyaux pourvus de réseaux chromatiques distincts.

CC', Karyokinèses; — DD', Noyaux de cellules conjonctives.

de karyorrhexis, ou cette condensation pycnotique qui indique la mort prochaine de la cellule.

Les éléments cancéreux les plus modifiés semblent l'être à la manière des éléments cutanés dont la vitalité nous est démontrée, ne serait-ce que par l'intégrité persistante, et la coloration presque normale de l'épiderme.

Nous sommes en présence de cellules en état de vie ralentie, mais non de cellules mortes ou en train de mourir.

FIG. 25. — **Observation XX** : Éléments néoplasiques choisis dans les diverses zones de la figure 21, montrant les détails cytologiques des divers types, depuis la cellule néoplasique en pleine activité, jusqu'aux formes de repos cellulaire les plus accentuées. *Grossissement = 1.400 diamètres*).

1 et 2, Cellules néoplasiques exubérantes (zone profonde); — 3, Karyokinèse atypique (zone profonde); — 4 et 5, Formes de transition (zone profonde); — 6, 7 et 8, Formes de transition (zone moyenne); — 9 et 10, Formes involuées ou de repos: léthargie cellulaire (zone superficielle).

Et s'il est incontestable, de par l'observation clinique qui nous a fait assister à la disparition d'une tumeur, et de par la comparaison de ces coupes de cancer traité, avec les coupes des noyaux non modifiés, qu'une masse considérable de cellules cancéreuses a disparu du tissu que nous examinons, il n'est pas moins vrai qu'il n'en reste actuellement aucune trace. Le tissu ne renferme aucun élément dégénéré, aucun vestige de destruction cellulaire ; on ne trouve pas davantage de modifications du

stroma paraissant en rapport avec un processus inflammatoire, un processus de résorption ou de phagocytose.

Nous connaissons de nombreux exemples de processus divers dans lesquels des masses plus ou moins importantes de tissu pathologique disparaissent par résorption soit sous une influence thérapeutique, soit par suite de leur évolution spontanée. Cela se produit notamment pour les gommes et les diverses lésions syphilitiques. Toujours, par la suite, le territoire, qui a été le siège de semblables lésions reste modifié, présente des traces soit sous forme de masses dégénérées, indéfiniment persistantes, soit sous forme d'infiltrations leucocytaire périvasculaires, et cela pendant des mois et des années ; soit encore, et pour des périodes plus distantes, sous forme de sclérose définitivement constituée, et s'accompagnant constamment de lésions vasculaires importantes, endartérites, périartérites, thromboses et oblitérations artérielles et veineuses.

Rien de tout cela ne se rencontre sur nos coupes, le tissu conjonctif, les vaisseaux présentent leurs apparences normales, les éléments cancéreux qui s'y rencontrent ne sont aucunement dégénérés, et l'on en pourrait facilement trouver d'analogues dans tel ou tel points de noyaux cancéreux parfaitement indemnes de toute influence thérapeutique, ou de toute action perturbatrice.

Mais il est d'autre part évident, que nous sommes maintenant loin du moment où s'est effectuée l'action des radiations. Non seulement le traitement était suspendu depuis deux mois quand nous avons recueilli les fragments de peau examinés, mais encore le processus de destruction des cellules cancereuses devait, si nous nous en rapportons aux apparences cliniques, remonter beaucoup plus loin. Il s'est effectué très lentement, puisque à aucun moment nous n'avons constaté de phénomènes réactionnels au niveau des tumeurs traitées : la fonte du tissu néoplasique a été graduelle, sans ramollissement notable des tissus irradiés.

Et de fait, les lésions que nous constatons sont le reliquat

d'une action antérieure complètement terminée au moment de notre examen, et même modifiée en sens inverse, par un commencement de retour offensif, de reprise d'activité des éléments cancéreux depuis trop longtemps soustraits à l'action thérapeutique.

***

II. **Études de pièces provenant de quatre cas d'épithéliomas du sein chez la femme, à divers stades du traitement.**

Observation XXI

Épithélioma du sein.

Renseignements cliniques :

Bé..., femme, âgée de 50 ans. Début de la tumeur il y a un an. Au moment où l'on commence le traitement, cette tumeur atteint le volume d'une grosse mandarine, elle adhère à la peau. La tumeur reçoit 60 *H* en 5 mois, à raison de 3 *H* par séance. A la fin du traitement la tumeur a diminué mais n'a pas disparu (volume d'une noix).

La malade reste trois mois sans traitement ; la tumeur se remet à proliférer et atteint à nouveau un mois après la fin du traitement le volume qu'elle présentait avant la radiothérapie, les ganglions axillaires sont envahis. On pratique alors l'exérèse chirurgicale totale.

Étude histologique :

Nous avons pu examiner des fragments provenant de la profondeur de la tumeur, d'autres de sa superficie.

Dans les fragments profonds, on voit un épithélioma atypique du sein, formé de travées cellulaires pleines et grêles dans un

stroma conjonctif abondant (aspect carcinomateux). Les cellules de ces travées sont pour la plupart des cellules claires avec noyaux exubérants à réseau chromatinien délicat ; quelques-unes au contraire présentent les caractères des cellules jeunes : noyau volumineux très chromophile, protoplasma peu abondant et basophile. Il n'y a aucun ordre dans la répartition des cellules claires et des formes jeunes. Pas trace d'action des rayons.

Dans les fragments sous-cutanés, au contraire cette action est manifeste ; les coupes ressemblent tout à fait à celles qui proviennent des nodosités traitées, mais non macroscopiquement résorbée de l'observation XX.

La peau présente un léger degré de radiodermite chronique, atrophique : nivellement des papilles, disparition partielle des poils et des glandes, mais pas d'état vacuolaire des cellules du corps muqueux. Le derme est formé de faisceaux conjonctifs épais, avec quelques rares noyaux allongés de cellules conjonctives jeunes. Pas d'infiltration leucocytaire. (La tumeur n'était pas ulcérée). Dans le derme, quelques éléments à noyau condensé, à protoplasma réduit et très chromophile. Ce sont des cellules cancéreuses frappées de léthargie par les rayons, analogues aux cellules de la figure 22.

A la partie profonde des coupes, les travées cancéreuses sont toujours très grêles et atypiques, mais elles sont en majeure partie formées de cellules claires ; elles sont tout à fait analogues à celles que nous avons décrites dans les fragments prélevés dans les régions de la tumeur les plus éloignés des téguments.

En résumé dans cette observation, comme dans la précédente, nous sommes en présence des résultats éloignés de la radiothérapie. Le stade de destruction cellulaire est passé, les éléments détruits sont depuis longtemps résorbés ; seules quelques cellules frappées de léthargie persistent encore dans leur forme d'involution ; les cellules moins touchées se sont mises depuis longtemps à proliférer à nouveau avec intensité, mais comme il s'agit de tumeur atypique, de carcinome, et non d'épithélioma typique comme dans le cas précédent, même dans les régions

les plus profondes, nous ne trouvons que des travées cellulaires pleines. Aucun vestige de formations acineuses.

Observation XXII

Épithélioma du sein.

Renseignements cliniques :

Tron..., femme âgée de 52 ans, atteinte d'une tumeur mammaire non ulcérée ayant débuté 15 mois avant le commencement du traitement.

La tumeur reçoit 40 *H* en trois mois et 14 séances. Huit jours après la dernière séance, on pratique une biopsie superficielle, dont on nous confie l'examen.

Etude histologique :

L'épiderme témoigne d'un léger degré de radiodermite hypertrophique, épaississement de toutes les couches, en particulier de la couche des cellules à éléidine et de la couche cornée. Mais poils et glandes ont disparu, les papilles sont pour la plupart nivelées.

Le derme est si riche en cellules, qu'on pourrait croire, à un faible grossissement, à une lésion infectieuse banale ; mais un examen plus attentif montre que les phénomènes de diapédèse et d'infiltration leucocytaire sont au second plan.

L'accumulation des noyaux est due à la métaplasie para-embryonnaire des éléments conjonctifs : résorption du collagène et de l'élastine, hypertrophie nucléaire et protoplasmique, multiplication des fibroblastes.

Enveloppés de toutes parts par ces néoformations conjonctives nous trouvons de très petits îlots épithéliomateux encore parfaitement reconnaissables.

Les plus volumineux de ces îlots sont formés de dix ou douze éléments de grand diamètre. Les noyaux de ces cellules sont tous très chromophiles, et la plupart même, franchement pycno-

tiques ; quelques-uns sont en karyolyse à des stades divers ; les protoplasmes prennent avec avidité l'éosine qui les colore en rouge foncé, beaucoup contiennent des vacuoles.

Nous assistons cette fois au processus de la résorption cellulaire, processus terminé dans les préparations des deux cas précédents.

Le faible volume de la biopsie ne nous permet pas de comparaison avec les éléments moins frappés par les rayons X, mais ce que nous savons des cancers du sein en général nous permet de supposer que les quelques très petits îlots disséminés dans le derme à grande distance les uns des autres, ne doivent pas avoir toujours eu le volume réduit que nous observons à l'heure actuelle.

Aussi bien beaucoup d'entre eux sont-ils dissociés par la pénétration des cellules conjonctives isolées. Ils représentent vraisemblablement des travées beaucoup plus volumineuses dont la plupart des cellules ont déjà été entièrement résorbées.

D'ailleurs aucune des cellules qui les composent ne présente les caractères des cellules cancéreuses normales : la plupart avec la pycnose complète ou la karyolyse de leurs noyaux, représentent de véritables cadavres cellulaires, chez d'autres le processus est moins évolué, et nous ne pouvons discerner celles qui étaient destinées à périr, de celles plus résistantes qui auraient pu persister plus longtemps à l'état de vie ralentie.

Observation XXIII

Épithélioma du sein.

Renseignements cliniques :

Le..., femme, âgée de 44 ans à vu se développer depuis plus d'un an, une tumeur mammaire ulcérée, et dépassant le volume d'une grosse noix.

La tumeur reçoit 60 *H* en 6 mois, à intervalles très irréguliers, et par doses très petites 2 à 3 *H*. Rayons non filtrés.

Dix jours après la dernière séance, biopsie superficielle dont on nous confie l'examen.

Étude histologique :

L'épiderme présente une radiodermite atrophique intense, il est en tous points comparable à celui qui est représenté figure 22.

Le derme ne contient aucun élément néoplasique, ni actif, ni involué, il est formé de tractus conjonctifs épais, enfermant dans leurs intervalles des nodules formés de l'accumulation de mononucléaires et de plasmazellen. Rares polynucléaires.

Dans la profondeur de l'hypoderme, nous trouvons un îlot néoplasique comprenant des travées cellulaires pleines, formées d'éléments jeunes petits et basophiles et de cellules claires volumineuses, à noyau monstrueux sans aucune ordination dans la répartition de ces deux types. A un fort grossissement on aperçoit dans le centre même des travées, qu'il se forme par place de petits groupes de cellules : quatre à six éléments qui se disposent en acini à contours peu définis, mais à cavité arrondie remplie de sécrétion acidophile. Il est remarquable que ces formations acineuses sont d'autant plus nombreuses qu'on regarde des points plus voisins de la peau.

Les lésions si marquées de l'épiderme témoignent de l'action intense des rayons sur les régions superficielles de la tumeur. Ainsi s'explique vraisemblablement l'absence totale d'éléments néoplasiques dans le derme, et les nodules lympho-plasmatiques, témoins d'une résorption complète des éléments détruits par la radiothérapie.

L'état exubérant du nodule de l'hypoderme, est d'une interprétation plus difficile. Étant donné que nous n'avons pas observé nous-même la malade, ni pu faire préciser les dates exactes des séances radiothérapiques, nous sommes réduit aux conjonctures, et nous n'aurions pas rapporté le cas si nous n'avions pas été frappé de l'image histologique particulière que fournissent les petites cavités pseudo-acineuses au centre même des travées épithéliomateuses pleines. Nous avons en effet observé des

images analogues, mais bien plus accusées dans notre épithélioma atypique du sein, tumeur F, chez une souris examinée cinq jours après une forte irradiation.

Il est possible que la malade, après une série de séances qui avait fait complètement disparaître la tumeur du derme, soit restée longtemps sans traitement, ce qui a permis aux noyaux de l'hypoderme de proliférer. Les modifications cytologiques en évolution que nous venons de décrire, la tendance au retour de la forme acineuse, seraient l'effet d'une séance récente. Nous ne donnons bien entendu cette interprétation qu'à l'état d'hypothèse pure.

Observation XXIV

Épithélioma du sein.

Renseignements cliniques :

Cot..., femme, âgée de 55 ans, atteinte de cancer du sein non ulcéré depuis 18 mois, a reçu en deux mois 30 *H* à raison de 3 *H* par séance. Rayons non filtrés. Lors de la dernière séance, alors que la tumeur a déjà nettement commencé, à régresser, on pratique une biopsie superficielle, dont on nous confie l'examen.

Étude histologique :

L'épiderme présente un aspect papillomateux des plus accusés : hypertrophie de toutes les couches de l'épiderme, particulièrement de la couche à éléidine, et de la couche cornée.

Le *derme* contient de nombreux poils, et glandes sébacées à divers stades d'involution vers le type malpighien non différencié.

Il est formé de tractus conjonctifs épais, au milieu desquels on trouve de très petits îlots de cellules épithéliomateuses nécrosées, avec pycnose nucléaire et chromatophilie protoplasmique intense. On trouve même de nombreux éléments analogues isolés. Ilots et cellules isolés sont entourés de masses

conjonctives jeunes, volumineuses, formés de fibroblastes anastomosés et infiltrés de poly et de mono-nucléaires. C'est l'aspect que nous avons vu sur les préparations du cas Trou... mais plus accentué encore. Il s'agit bien d'un processus particulier aboutissant à la résorption des vestiges cancéreux, et non d'une réaction inflammatoire à une infection banale, puisque la tumeur n'était pas ulcérée.

L'hypertrophie papillomateuse de l'épiderme, la métaplasie des phanères, peuvent être interprétées, comme une lésion produite par les rayons X ; elles donnent en effet des images tout à fait comparables à celles que l'on observe à la périphérie des cancroïdes développés sur des radiodermites anciennes.

L'observation XXIV nous paraît surtout intéressante parce qu'elle confirme en les accentuant les données fournies par l'observation XXII. Nous voyons dans l'une et l'autre observation le mécanisme de la résorption des cellules frappées de mort par les rayons X. Il est remarquable que nous n'avons pu découvrir ni dans l'un ni dans l'autre de figures de phagocytose proprement dites. Le rôle principal semble joué par les fibroblastes revenus à l'état jeune; ces cellules disjoignent les blocs d'éléments nécrosés, mais ils ne présentent jamais d'inclusions protoplasmiques ; les fragments provenant des cadavres cellulaires sont peut être digérés par les liquides intercellulaires, en tout cas on n'en constate point non plus, dans le corps des leucocytes mononucléaires assez nombreux qui infiltrent les nodules de résorption.

* * *

III. Études de pièces irradiées provenant d'épithélioma du sein chez la souris. Tumeur M.

M

Epithélioma mammaire typique. Tumeur spontanée.

Nos premières recherches radiothérapiques expérimentales ont porté sur la tumeur spontanée **M**[1].

1° **Biopsies en série après une seule séance de 5 H.**

Dans le but d'étudier l'action de la dose que l'on emploie le plus souvent en une seule séance en thérapeutique humaine (5)*H*, nous avons appliqué cette dose rayons non filtrés n° 7, le 1er avril 1908, à la récidive ulcérée et végétante que présentait à ce moment la souris, couvrant avec le localisateur la totalité de la tumeur, les bords comme l'ulcération.

Puis nous avons pratiqué des biopsies en série, prélevant à chaque fois un fragment intéressant à la fois le bourrelet qui borde l'ulcération, et le tissu sous-jacent à la surface ulcérée. Nous faisons chaque prélèvement en un point diamétralement opposé au prélèvement précédent, de manière à ce que les images histologiques ne soient pas influencées par les phénomènes inflammatoires provoqués par la dernière biopsie.

Nous avons pu faire ainsi quatre biopsies successives après 2, 6, 11 et 24 jours.

1re Biopsie après 2 jours. — Peau normale, tumeur formée d'acini irréguliers avec quelques petits kystes. Les cellules épithéliomateuses ont un aspect normal ; le stroma minimum est formé de conjonctif adulte. Infiltration leucocytaire limitée à la zone immédiatement sous-jacente à l'ulcération.

2e Biopsie après 6 jours. — Même structure, on remarque seulement que les acini sont un peu plus grands, les kystes plus nombreux, surtout à la périphérie.

3e Biopsie après 11 jours. — Épiderme aminci avec début de nivellement des papilles, et de métaplasie des phanères. Les éléments néoplasiques forment toujours des acini irréguliers avec petits kystes.

Les cellules des acini les plus superficiels, tant dans la région sous-épidermique qu'au niveau de l'ulcération, présentent des noyaux plus volumineux et plus compactes que dans les régions profondes, quelques-uns deviennent bourgeonnants.

Le stroma est un peu plus cellulaire que dans les biopsies précédentes.

4e Biopsie après 25 jours. — Nombreux acini irréguliers

rares kystes, quelques travées cellulaires pleines. Aussi bien à la superficie que dans la profondeur les noyaux des cellules conservent l'aspect clair, et le diamètre normal. Pas de formes bourgeonnantes.

En résumé l'effet de l'irradiation semble commencer dès le sixième jour, et est marqué par une accentuation de la sécrétion cellulaire.

Le onzième, les cellules superficielles, qui seules ont subi une atteinte sérieuse, présentent une tendance à l'hypertrophie et à la monstruosité, quelques-unes présentent un début de pycnose.

Le vingt-quatrième jour, les effets de l'irradiation paraissent avoir complètement disparu, les images sont identiques à celles que présentent les coupes témoins d'un fragment prélevé le 1er avril avant le début du traitement. La tumeur loin de diminuer a augmenté de volume depuis dix jours.

2° Biopsies en série après 30 H en 2 séances.

Pour obtenir des effets thérapeutiques plus marqués, nous employons cinq semaines après la première, irradiation légère, une dose massive de 30 *H* en deux séances, à vingt-quatre heures d'intervalle ; rayons non filtrés n° 7, et nous refaisons des biopsies en série, après les intervalles de 6, 8 et 11 jours Le douzième jour, l'animal meurt avec des métastases pulmonaires étendues. Le décès semble avoir été précipité par une assez forte hémorragie survenue lors de la dernière biopsie. Malgré le court laps de temps écoulé depuis les 30 *H*, l'effet macroscopique cherché est obtenu : l'ulcération n'a pas diminué d'étendue, mais la tumeur s'est complètement affaissée. Elle faisait une saillie de plus d'un centimètre avant la radiothérapie. A l'autopsie la paroi thoracique tout entière de la souris, de l'épiderme à la plèvre, ne mesure pas au niveau de la tumeur plus de cinq millimètres d'épaisseur.

1re Biopsie après 6 jours. — Épiderme un peu aminci et dépapillé, phanères en partie involués. Tumeur formée d'acini irré-

guliers avec grands kystes dans les travées épithéliales superficielles.

Stroma riche en cellules. Infiltrations leucocytaires.

2e Biopsie après 8 jours. — Même image que dans la précédente biopsie : quelques cellules dans les acini les plus superficiels présentent une augmentation de volume du noyau avec condensation de la chromatine, et de petites vacuoles claires dans leur protoplasma.

3e Biopsie après 11 jours. — La biopsie n'intéresse pas l'épiderme. On voit deux petites masses épithéliales nécrosées avec noyaux pycnotiques dans lesquels la structure acineuse est difficile à retrouver. Cette masse est envahie par les fibroblastes jeunes et par une quantité considérable de leucocytes, poly et mono-nucléaires. L'aspect ressemble beaucoup à celui de l'observation XXIV. Dans la graisse, en dehors des masses néoplasiques, acini de glande mammaire normale non modifiés.

3e **Autopsie après 12 jours.** — Nous prélevons à l'autopsie la tumeur tout entière, et pratiquons des coupes à travers la totalité de la paroi thoraco-abdominale, de l'épiderme à la séreuse.

L'épiderme, dépapillé, dépourvu de poils et de glandes au pourtour immédiat de l'ulcération, est au contraire proliférant et papillomateux à distance.

La tumeur envahit la presque totalité de la paroi, cependant elle est encore, séparée partout de la séreuse par une mince couche musculaire; les côtes sont indemnes. La tumeur est entièrement formée d'acini très petits à noyaux compacts, groupés en volumineux îlots, réunis par un stroma conjonctif infiltré de leucocytes. Dans les îlots les plus superficiels, les contours cellulaires s'effacent, les éléments ne sont plus représentés que par des amas de noyaux pycnotiques ; en quelques points, ces amas sont dissociés par du tissu conjonctif en métaplasie paraembryonnaire, et par des leucocytes.

C'est un point de ce genre qui a été prélevé dans la dernière biopsie pratiquée la veille de la mort.

En résumé, l'effet de l'irradiation n'est pas plus précoce après la dose massive qu'après la dose thérapeutique habituelle.

Les modifications histologiques ne commencent à apparaître que le sixième jour, et sont d'abord marquées par une hyperplasie légère, avec accentuation des formations kystiques.

Les lésions destructives, à peine indiquées le huitième jour, apparaissent avec une intensité brutale en même temps que les modifications macroscopiques de la tumeur. Le onzième jour, elles sont étendues à la presque totalité de la tumeur. Le douzième jour, l'animal meurt pendant la phase de résorption des produits nécrosés. La cause de la mort est sans doute complexe : diminution de l'hématose par les progrès des métastases pulmonaires, hémorragie lors de dernière biopsie ; mais la destruction massive du néoplasme, produite par la radiothérapie, imposant à l'organisme un travail de résorption considérable, n'est peut-être pas non plus un facteur négligeable.

M^2 Souris 2.

Épithélioma mammaire typique (tumeur greffée).

M^2 Souris **2** greffée, le 27 mars 1909 avec une masse provenant de la récidive de la tumeur spontanée M^1, présentait le 22 juin une tumeur non ulcérée grosse comme une cerise. Cette tumeur reçoit 60 *H* en 5 séances, du 22 juin au 6 juillet (rayons non filtrés, n° 7).

Nous pratiquons une biopsie avant radiothérapie, et huit biopsies en série, une fois le traitement terminé depuis 14 jours.

La tumeur commence à diminuer de volume 10 jours après le début du traitement ; cette réduction atteint son maximum 20 jours après la fin du traitement (haricot) ; puis la tumeur recommence à proliférer au bout d'un mois. Au bout de six semaines, elle atteint à nouveau le volume d'une grosse cerise. Les petites plaies produites par les biopsies guérissent en trois

jours jusqu'à la quatrième intervention. Après la cinquième (23 jours après la fin du traitement), les plaies ne se ferment plus. A la sixième, il y a une ulcération étendue dont les caractères néoplasiques (végétation du fond) s'accusent au moment de la septième.

L'animal meurt 6 semaines après la dernière biopsie, avec une tumeur ulcérée du volume d'une noix. L'autopsie ne montre aucune métastase macroscopique.

Biopsie avant radiothérapie. — Épithélioma mammaire typique, formé de petits acini pressés les uns contre les autres, avec stroma très réduit formé de conjonctif adulte, malgré l'intégrité de l'épiderme pourvu de phanères normaux. La malignité de la tumeur est accusée par l'envahissement destructif des muscles striés voisins.

Les fibres dissociées de ces muscles perdent leur noyau, les fibrilles ne présentent plus les réactions colorantes de l'hémoglobine musculaire.

Les cellules épithéliomateuses sont petites, leurs noyaux sont arrondis ou ovalaires; rares mitoses; pas de noyaux bourgeonnants ni de monstruosités cellulaires. Le protoplasma de ces éléments est légèrement basophile.

1re Biopsie, 17 jours après le début, 3 jours après la fin du traitement. — L'épiderme, aminci et dépapillé, est dépourvu de phanères.

La couche superficielle du chorion est formée de conjonctif adulte, dans lequel on trouve des nodules de cellules lymphoconjonctives jeunes, on n'y voit point d'éléments néoplasiques.

Le derme est infiltré de travées épithéliomateuses formées d'éléments atypiques, sans aucune ordination asineuse. Nombre de ces éléments ont des noyaux bourgeonnants, la plupart ont des noyaux pycnotiques ou en karyolyse, leur protoplasma est franchement acidophile ; ces travées sont envahies par des polynucléaires et des fibroblastes jeunes ; pas de fibres de collagène.

Dans l'hypoderme, les travées conjonctives qui séparent les

lobules graisseux sont au contraire riches en fibres. On trouve à ce niveau des îlots épithéliomateux formés d'acini irréguliers et de petits kystes.

2e Biopsie, 19 jours après le début, 5 jours après la fin du traitement. — La biopsie très superficielle contient très peu d'éléments néoplasiques ; ceux-ci ont perdu complètement leurs noyaux, ou ont des noyaux en pycnose. La réaction leucocytaire et conjonctive est encore plus intense autour de ces éléments nécrosés que dans la biopsie précédente.

3e Biopsie, 24 jours après le début, 10 jours après la fin du traitement. — La biopsie encore très superficielle, a été prélevée à la périphérie de la tumeur : épiderme épaissi, phanères en métaplasie contenant des globes épidermiques. On ne trouve pas d'éléments néoplasiques sur les coupes. Dans le derme scléreux on rencontre de petits nodules de cellules lympho-conjonctives.

4e Biopsie, 29 jours après le début, 14 jours après la fin du traitement. — La biopsie volumineuse montre un fragment étendu de la tumeur : épiderme légèrement épaissi : derme complètement dépourvu d'éléments néoplasiques, constitué en majeure partie par du tissu conjonctif adulte, absence presque complète de polynucléaires immigrés, rares îlots lympho-conjonctifs.

Sous le peaucier indemne et très épais, l'hypoderme et le pectoral sous-jacent, sont infiltrés par une volumineuse masse néoplasique, d'aspect très différent si l'on considère successivement ses parties superficielles et profondes :

A la surface, sous le peaucier, on voit au milieu d'un conjonctif fibreux épais, de minces travées de cellules épithéliomateuses volumineuses, à noyaux monstrueux, ne présentant aucune ordination glandulaire.

A la partie moyenne, et sur une épaisseur de plusieurs millimètres, on voit des acini irréguliers formant d'assez grandes cavités pour la plupart vides de contenu. Ces acini bordés de cellules en hyperplasie sont très distants les uns des autres, ils

sont séparés par de grandes nappes de tissu fibreux très pauvres en cellules ; pas d'infiltration leucocytaire.

Dans la profondeur au contraire, le stroma est réduit au minimum, la tumeur formée de petits acini avec cellules de petites dimensions présente exactement le même aspect que dans le fragment prélevé avant le traitement.

5e Biopsie, 37 jours après le début, 23 jours après la fin du traitement. — Épiderme peu modifié. Derme fibreux sans aucun élément néoplasique. Dans l'hypoderme à 4 millimètres de la surface, quelques cellules épithéliomateuses vivantes mais atrophiées au centre de nodules lympho-conjonctifs.

6e Biopsie, 42 jours après le début, 28 jours après la fin du traitement. — Épiderme dépourvu de phanères mais nettement papillomateux. (Radiodermite hyperplasique avec globes cornés). Derme contenant quelques nodules lympho-conjonctifs et même quelques plasmodes basophiles, mais ne renfermant plus aucun vestige d'éléments néoplasiques.

La biopsie superficielle, n'intéresse que la région supérieure de l'hypoderme, dans laquelle on ne rencontre pas davantage trace de cellules cancéreuses.

7e Biopsie, 53 jours après le début, 39 jours après la fin du traitement. Sous un épiderme papillomateux, une mince couche de derme, infiltrée d'amas lympho-conjonctifs.

Les plus profonds de ces amas contiennent quelques cellules épithéliomateuses isolées ou agminées en petits îlots, et présentent des caractères de monstruosité et d'hyperplasie.

Dans la partie moyenne du derme, on voit entre des travées fibreuses épaisses, des cavités irrégulières tapissées de cellules épithéliomateuses hyperplasiques.

Dans la partie profonde du derme et l'hypoderme, volumineuses masses cancéreuses non modifiées, formées de petits acini pressés les uns contre les autres.

8e Biopsie, 62 jours après le début, 48 jours après la fin du traitement. — Épiderme dépourvu de phanères et de papilles, mais épaissi et contenant des globes cornés dans son épaisseur.

Volumineuses masses néoplasiques proliférantes, formées de petits acini serrés les uns contre les autres, avec stroma minimum, envahissant la peau jusqu'au contact de l'épiderme qu'elles ulcèrent.

Autopsie 3 mois et demi après le début, 3 mois après la fin du traitement. — La tumeur est entièrement formée d'éléments vivaces, sa structure ne diffère en rien de celle de biopsie pratiqué avant la radiothérapie.

En résumé : les résultats obtenus avec $\mathbf{M}^2$ souris 2 concordent dans leur ensemble avec ceux que nous avons recueillis dans l'étude de la tumeur spontanée primitive, $\mathbf{M}^1$.

Nous n'avons pu étudier cette fois les stades les plus précoces de l'action des rayons, puisque notre première biopsie, (3 jours après la fin du traitement) survient 17 jours après la première irradiation. Mais nous avons, comme dans le cas précédent, constaté nettement la phase de résorption des cellules nécrosées (trois premières biopsies). L'observation plus prolongée de cette tumeur nous a montré deux autres phases :

1° Phase d'organisation fibreuse avec conservation des éléments légèrement touchés, mais non détruits (4e à 6e biopsie).

2° Phase de repullulation des éléments indemnes ou peu altérés. Cette nouvelle prolifération a pour point de départ, les régions profondes, qui ont reçu la plus faible indication (7e et 8e biopsie; autopsie).

Tandis que la clinique ne nous fournissait que des faits isolés, ces deux observations expérimentales nous permettent ainsi d'entrevoir l'enchaînement complet des phénomènes produits par les rayons X sur les épithéliomas mammaires.

CHAPITRE VIII

ACTION DESTRUCTRICE DES RAYONS X SUR LES SARCOMES

Tandis que l'évolution morphologique des sarcomes sous l'action du radium a été bien étudiée par Dominici (1) et ses élèves, l'action des rayons X sur ces tumeurs, ne semble guère avoir été l'objet d'études histologiques précises. Dans leurs revues générales récentes, Kretschmer (2) et le Vot (3) se sont surtout appliqués à l'étude clinique de la question; Elischer et Engel, Unger (5) rapportent des examens intéressants mais trop tardifs pour permettre d'apprécier l'évolution du processus.

Nous n'avons personnellement pu étudier que deux cas de sarcomes humains soumis à la radiothérapie ; mais dans le premier la date récente de l'irradiation nous a permis d'assister aux premiers stades de l'action thérapeutique. Enfin, grâce à l'extrême virulence et à la constance morphologique d'un de nos sarcomes greffés en série chez la souris (**Tumeur A**), nous avons pu

(1) Dominici et Barcat, Action du radium sur le tissu conjonctivo-vasculaire. *Archives des maladies du cœur, des vaisseaux et du sang*, mars 1908, t. I, p. 153.

Dominici et Faure-Beaulieu. Régression d'un sarcome de la gencive par évolution fibromateuse sous l'influence du rayonnement ultra-pénétrant du radium. *Presse médicale*, 30 janvier 1909.

(2) Kretschmer, *Uberdie Rontgenthérapie der Sarkome*. Inaugural dissertation. Berlin, 12 mai 1908.

(3) Le Vot, *Contribution à l'étude de la radiothérapie dans le traitement des sarcomes*. Thèse de Paris, 27 octobre 1909.

(4) Elischer et Engel, Beitrage zur Behandlung mediastinaler Tumoren mit Röntgenstrahlen. *Deutsche Medizinische Wochenochrift*, 1907.

(5) Unger, *Verhandlungen der deutschen Rontgengesellschaft*, Band. I.

suivre jour par jour l'effet d'une dose énorme (30 *H* en une seule séance).

*
* *

Observation XXV.

Sarcome à cellules rondes (lymphocytome atypique) de la peau du front.

Renseignements cliniques :

Cat..., homme âgé de 45 ans, présente depuis six mois au niveau de la peau du front une tumeur indolente qui grossit rapidement, et atteint le 2 novembre 1907 le volume d'une noix. Le néoplasme n'est pas ulcéré, il fait corps avec la peau amincie et lisse ; mais il est mobile sur les plans profonds. On pratique ce même jour une séance unique de 5 *H* (rayons non filtrés). Trois jours plus tard, le 5 novembre, exérèse chirurgicale de la tumeur. Le chirurgien nous confie la pièce opératoire.

Étude histologique :

Malgré le court laps de temps qui sépare l'examen de l'irradiation, les modifications morphologiques des régions superficielles de la néoplasie sont des plus nettes.

L'épiderme, dépourvu de papilles et de phanères, est formé d'une couche basale, de trois à quatre assises de cellules du corps muqueux, de trois à quatre assises de cellules granuleuses, et d'un mince revêtement corné. Les éléments de chacune de ces couches, considérés isolément paraissent normaux.

Les éléments néoplasiques arrivent au contact immédiat de l'épiderme. On peut facilement au faible grossissement distinguer trois zones : une zone superficielle, de quelques dixièmes de millimètre environ d'aspect clair, où l'on ne voit pas de noyaux ; une zone moyenne, 3 à 4 millimètres remplie de gros éléments à noyaux très chromophiles ; une zone profonde (3 centimètres), d'aspect homogène.

Aux forts grossissements :

La zone superficielle comprend une charpente conjonctive grêle, dont les mailles renferment des débris cellulaires granuleux (1), et des éléments à contours encore distincts, mais dont le noyau est entièrement disparu ou n'est plus représenté que par de la poussière chromatinienne éparse. Dans cette zone on rencontre quelques rares fibroblastes et polynucléaires, d'aspect normal, quelques cellules néoplasiques à protoplasma acidophile à noyau volumineux et pycnotique.

La zone moyenne paraît entièrement formée de cellules conjonctives néoplasiques sans sécrétion de collagène ; elle renferme un grand nombre de vaisseaux de petit calibre, limités par ces cellules mêmes, sans aucune différenciation de la paroi vasculaire. Les éléments néoplasiques sont de taille et de morphologie très variées. Quelques-uns ont un noyau arrondi ou ovalaire, à réseau chromatinien très apparent, et un protoplasma légèrement basophile ; la plupart au contraire ont des noyaux irréguliers et géants, très chromophiles, dont le réseau chromatinien ne peut être décelé que par des colorations régressives très poussées ; on rencontre de nombreux plasmodes à protoplasma basophile, à noyaux monstrueux multiples et distincts ; enfin un grand nombre de cellules sont en voie de nécrose, comme en témoigne l'acidophilie du protoplasma et la pycnose ou la karyorrhexis du noyau à des stades divers. Les noyaux bourgeonnants sont nombreux dans cette zone, par contre les mitoses sont peu nombreuses, et pour la plupart atypiques.

La zone profonde homogène est entièrement formée de ces éléments arrondis à protoplasma légèrement basophile, que l'on ne rencontrait qu'en petit nombre dans la zone précédente. Ces éléments s'aplatissent un peu par places pour délimiter des vaisseaux néoplasiques, mais ne sécrètent ni fibres de collagène,

(1) L'aspect de la préparation en ce point rappelle l'apparence pinceautée décrite par Menetrier et Touraine dans des ganglions de leucémie lymphoïde, irradiés trois jours avant la mort (*Archives des maladies du cœur, des vaisseaux et du sang*, n° 1, 1908, p. 20). Mais nous n'y trouvons point les figures de phagocytose décrites et figurées par ces auteurs.

ni le moindre réticulum. Leur morphologie et leur affinité colorante, les rapprochent beaucoup des lymphocytes tels qu'on les rencontre dans les vaisseaux de la tumeur. Ils ne diffèrent de ces lymphocytes que par leur diamètre environ deux fois plus grand, par la chromophilie moins accentuée du noyau, et par le très gros volume des nucléoles. On ne rencontre pas dans la zone profonde de plasmodes, de noyaux bourgeonnants ni d'ailleurs aucune variété de monstruosité cellulaire. Par contre les karyokinèses y sont fort nombreuses.

Les trois zones que nous venons de décrire n'ont d'ailleurs pas de limites tranchées, on trouve entre elles des transitions insensibles.

En résumé : l'observation XXV nous permet ainsi de juger de l'action des rayons X sur un sarcome à petites cellules rondes, au bout de trois jours. Nous voyons que cette action se traduit par des modifications morphologiques beaucoup plus précoces que celles que nous avons observés dans les épithéliomas malpighiens ou mammaires, dans lesquels la phase latente dure huit à dix jours et davantage quelle qu'ait été la dose employée. Tandis que la masse profonde du néoplasme n'a pas été impressionnée par la faible irradiation (5 *H* non filtrés), la zone moyenne présente des monstruosités cellulaires intenses, la zone superficielle, la nécrose des éléments frappés. Nous n'assistons pas dans cette dernière zone au processus de résorption des cadavres cellulaires, sans doute parce que notre examen est trop précoce.

Les modifications de l'épiderme que nous avons signalées paraissent liées au développement du néoplasme qui a envahi et distendu le chorion, et non à la radiodermite, qui met beaucoup plus longtemps à apparaître et est toujours accompagnée de modifications cytologiques.

Observation XXVI.

Sarcome fuso-cellulaire (fibroblastome) de la peau de la jambe.

Renseignements cliniques :

Bour..., femme âgée de 50 ans, présente le 21 mai 1907 à la

face externe de la jambe droite une tumeur ulcérée du volume d'une mandarine, cette tumeur adhère à l'os. A son dire, le début du néoplasme ne remonte qu'à 6 mois. Quand la malade s'en est aperçu, la nodosité indolore ne dépassait pas le volume d'une noisette, elle était infiltrée dans la peau, mais mobile en tous sens sur les plans profonds ; l'adhérence au tibia ne remonterait qu'à quelques semaines, l'ulcération à 15 jours.

On pratique une biopsie avant la radiothérapie, et du 2 mai au 8 juin, la tumeur reçoit 9 *H* (rayons non filtrés) en trois séances. On interrompt alors le traitement, la tumeur après un arrêt momentané recommence à proliférer ; le 9 juillet, elle est plus volumineuse qu'au début de juin : on fait l'amputation de jambe. Le chirurgien nous confie l'examen histologique de la pièce opératoire. Nous n'avons pu obtenir aucune donnée sur l'histoire ultérieure de la malade.

Étude histologique :

Biopsie avant traitement. — Nous n'avons pu voir nous-mêmes les préparations de cette biopsie, faites par un de nos collègues qui les avait égarées. A son dire, il s'agissait d'un sarcome fuso-cellulaire typique, entièrement dépourvu de fibres de collagène.

Pièce opératoire. — *Deux mois après le début, 41 jours après la fin du traitement* (9 *H en trois séances*).

Sur les coupes totales de la tumeur, passant par le centre ulcéré, on distingue de la superficie à la profondeur une zone superficielle de granulome, une zone moyenne de fibro-sarcome, une zone profonde de sarcome fuso-cellulaire pur.

La zone de granulome est revêtue d'un exsudat fibrineux, infiltré d'hématies et de globules de pus ; elle comprend des fibroblastes jeunes, des macrophages, d'innombrables polynucléaires, des capillaires à endothélium tuméfié, mais à parois différenciées. Nulle part de monstruosité cellulaire, d'atypie vasculaire, pouvant faire songer au néoplasme.

La zone moyenne ressemble au contact de la couche précédente à de la sclérose inflammatoire en voie de différenciation :

les fibrilles conjonctives apparaissent de plus en plus épaisses entre les éléments fusiformes; les leucocytes et les hématies sont encore nombreux; mais, à mesure que l'on avance vers la profondeur, les éléments inflammatoires disparaissent, et on arrive à un tissu homogène, formé d'éléments fusiformes disposés en faisceaux les uns parallèles, les autres perpendiculaires ou obliques au revêtement cutané. Ces éléments sécrètent dans leurs intervalles des fibres de collagène qui, après avoir été en augmentant d'épaisseur à mesure qu'on s'éloigne du tissu de granulation, arrivent à un maximum, puis décroissent et finissent par disparaître au niveau de la masse néoplasique profonde formée de sarcome pur.

La zone profonde de beaucoup plus épaisse, est exclusivement constituée de fibroblastes atypiques disposés en tourbillon, et ne sécrétant aucun produit différencié. La plupart de ces éléments ont des noyaux ovalaires allongés pourvus d'un ou deux gros nucléoles; quelques-uns ont des noyaux un peu irréguliers, mais pas de formes bourgeonnantes proprement dites; les mitoses sont nombreuses. Les cavités sanguines de cette zone sont uniquement limitées par les éléments néoplasiques, tandis que dans la zone fibrosarcomateuse précédente elles possédaient un endothélium et un périthélium différenciés, avec fibrilles de collagènes disposées concentriquement autour de la lumière vasculaire.

Sur les coupes totales de la tumeur, pratiquées à distance de l'ulcération on voit :

Un *épiderme* épais, papillomateux, entièrement dépourvu de phanères.

La couche superficielle du chorion est formée de conjonctif adulte avec vaisseaux normaux. Entre les travées conjonctives, on trouve par place de petits amas de cellules lympho-conjonctives et de plasmazellen; pas de polynucléaires.

La région profonde du derme est formée de fibrosarcome en tous points comparable au tissu que nous venons décrire au niveau de l'ulcération, mais il n'y a pas du tout d'infiltration leucocy-

taire, et la transition vers le sarcome pur est beaucoup plus rapide qu'au centre de la tumeur.

L'hypoderme et les tissus sous-jacents sont remplacés par du sarcome fuso-cellulaire qui ne diffère en rien de celui des préparations centrales.

En résumé, l'examen de la pièce opératoire de l'observation XXVI est trop tardif pour que nous puissions assister à la phase de destruction cellulaire, ou même à la phase de résorption de cellules détruites.

Les amas lympho-conjonctifs et plasmatiques du derme, dans la région non ulcérée, semblent être pourtant un vestige de cette dernière phase.

Mais nous assistons ici à un phénomène nouveau : la zone fibrosarcomateuse. qui sépare le tissu de granulation ou le derme sain d'une part, du sarcome pur d'autre part, semble montrer qu'à une certaine profondeur l'irradiation trop affaiblie pour avoir détruit brutalement les cellules conjonctives néoplasiques malignes, a pourtant apporté une perturbation profonde dans l'évolution biologique de ces éléments ; les a déterminés à sécréter du collagène ; leur a donné la morphologie des éléments du fibrome, tumeur conjonctive bénigne. Ces faits sont d'autant plus intéressants qu'ils concordent avec des observations analogues faites par Dominici (*loc. cit.*) sur des sarcomes soumis aux rayons du radium.

*
* *

Action des rayons X sur la tumeur A.

Sarcome polymorphe de la souris greffé en série.

L'uniformité de type histologique de la tumeur A chez tous les animaux greffés, le parallélisme habituel de l'évolution de cette tumeur, en font un objet d'étude particulièrement favorable. Nous pouvons ne pas tenir compte de la génération et de l'individu observé, et classer nos examens simplement d'après l'intervalle qui les sépare d'une irradiation unique.

Pour rendre nos résultats facilement comparables, nous avons donné à chaque animal une seule dose massive de 30 *H* (rayons non filtrés n°s 7 à 9, ampoule Chabaud, 8/10 de milliampère 1 heure à 10 centimètres de l'anticathode.)

La souris est fixée par les quatre membres sur un support spécial en bois qui sert de porte-ampoule, et permet de mesurer exactement la distance de l'anticathode à la peau.

Puis l'animal est revêtu d'une épaisse feuille de plomb (3 millimètres dans laquelle on pratique un petit orifice correspondant exactement à la dimension et à la forme de la tumeur; celle-ci est alors attirée par l'ouverture, et se trouve ainsi seule exposée aux rayons. Notre dispositif permet d'irradier dans des conditions identiques quatre souris à la fois. Les tumeurs choisies pour l'irradiation sont toujours des tumeurs greffées depuis 10 jours (atteignant par suite le volume d'une noisette ou celui d'une petite noix) et recouvertes de peau saine, non ulcérée ni même dépilée.

Chaque examen répété à plusieurs reprises porte sur plusieurs animaux (2 à 4) appartenant à des générations différentes, mais placés dans les conditions identiques que nous venons de préciser.

L'animal est sacrifié pour l'examen, et les coupes intéressent toute l'étendue de la tumeur, en son centre.

1° Pièces témoins (tumeurs non irradiées greffées depuis 10 jours) (3 *animaux*).

L'épiderme est distendu par le développement de la tumeur sous-jacente, mais ses différentes couches sont normales. Il est pourvu de phanères intacts.

La couche superficielle du derme est formée de tissu conjonctif adulte avec gros faisceaux de fibres de collagène ; il n'est pas infiltré ni de leucocytes ni de cellules lympho-conjonctives jeunes.

La partie profonde du derme et l'hypoderme sont entièrement remplacés par un sarcome polymorphe qui infiltre et détruit les muscles striés sous-jacents. Ce sarcome (cf. fig. 26) est

formé de grosses cellules irrégulières, fusiformes arrondies ou étoilées unies entre elles par de fins prolongements chromoplasmiques au milieu d'un hyaloplasme incolore ; elles ne sécrètent aucun réticulum, aucune fibrille de collagène. Beaucoup de karyokinèses, presque toutes bipolaires. Nombreux noyaux géants; quelques-uns semblent même ébaucher des figures de bourgeonnement, mais ces noyaux restent clairs, avec réseau de chromatine distinct et gracile.

Les vaisseaux sarcomateux limités par les éléments néoplasiques sont en petit nombre ; les vaisseaux de stroma, formés d'éléments différenciés, vestiges du tissu envahi et détruit par le néoplasme, sont plus rares encore.

Cette pauvreté de la tumeur en organes de nutrition, produit des zones de nécrose plus ou moins étendues, au centre même de la masse néoplasique. Ces zones sont formées de débris protoplasmiques acidophiles granuleux, et d'éléments à contours encore distincts, parsemés de fragments de chromatine et de quelques masses nucléaires pycnotiques.

Un certain nombre de points doivent être remarqués, parce qu'ils différencient ces nécroses spontanées des nécroses produites par les irradiations massives que nous allons étudier.

1° Les zones nécrotiques spontanées dans les tumeurs non ulcérées ont un contour, arrondi ou polycyclique, et occupent toujours le centre de masses néoplasiques vivaces.

2° Leurs limites sont précises; la transition est brusque entre le tissu néoplasique vivace et le tissu frappé de mort ; c'est à peine si dans cette zone, les cellules à protoplasma acidophile, à noyau pycnotique, qu'on rencontre encore disséminées au centre même de la nécrose, sont plus nombreuses.

On ne rencontre à ce niveau aucune monstruosité cellulaire particulière.

3° Le diamètre des éléments nécrosés, à contours encore distincts, n'est pas supérieur à celui des éléments vivaces.

4° Les foyers de nécrose sont envahis par quelques leucocytes polynucléaires, mais cette infiltration est très discrète.

Les trois animaux ne diffèrent que par un envahissement néoplasique plus ou moins étendu du derme et le diamètre des foyers de nécrose.

II° Souris sacrifiées 24 heures après 30 *H* (2 *animaux*).

Aucune modification appréciable à aucun niveau.

Les 2 animaux donnent des résultats identiques.

III° Souris sacrifiées 2 jours après 30 *H* (2 *animaux*).

Au faible grossissement : aucune modification appréciable.

Au fort grossissement, on trouve dans la couche superficielle du néoplasme un plus grand nombre de karyokinèses, et surtout on voit apparaître beaucoup de karyokinèses atypiques tri et multipolaires.

Les 2 animaux donnent des résultats identiques.

IV° Souris sacrifiées 3 jours après 30 *H* (3 *animaux*).

Seule la couche superficielle de la tumeur est encore modifiée, le diamètre des cellules noyau et protoplasma est augmenté, le nombre de karyokinèses atypiques est encore accru, on voit apparaître quelques noyaux bourgeonnants chromatophiles.

Les 2 animaux donnent des résultats identiques : ils ne diffèrent que le nombre des karyokinèses atypiques, accru chez tous trois, mais beaucoup plus grand chez l'un d'eux.

V° Souris sacrifiées 4 jours après 30 *H* (4 *animaux*).

Au faible grossissement : la couche superficielle de la tumeur paraît plus foncé.

Au fort grossissement : le nombre des karyokinèses a diminué, il n'y en a pas plus que dans les tumeurs témoins non traitées, mais beaucoup d'entre elles sont atypiques. En revanche beaucoup de noyaux augmentés de volume, bourgeonnants, très chromophiles. Tous les éléments néoplasiques ont un diamètre plus grand. Quelques-uns présentent un début de pycnose du noyau et d'acidophilie du protoplasma.

Les 4 animaux ne diffèrent que par la proportion de noyaux

bourgeonnants géants, et le plus ou moins grand nombre de cellules au début de la pycnose. Chez l'un deux on trouve quelques plasmodes basophiles, avec plusieurs noyaux distincts très chromophiles.

VI° Souris sacrifiées 5 jours après 3o *H* (3 *animaux*).

Au faible grossissement : même aspect que sur les souris de 4 jours, la couche superficielle modifiée est peut-être un peu plus épaisse.

Au fort grossissement : même structure que sur les souris de 4 jours, mais les karyokinèses ont diminué de nombre, la plupart des cellules très augmentées de volume ont des noyaux chromophiles bourgeonnants ; on voit apparaître un grand nombre d'énormes plasmodes à protoplasme basophile, avec gros noyaux multiples distincts, très chromophiles. Les éléments au début de la pycnose ne sont guère plus nombreux. Dans la profondeur la tumeur ne semble nullement modifiée.

Les 3 animaux donnent des résultats sensiblement identiques.

VII° Souris sacrifiées 6 jours après 3o *H* (2 *animaux*). (Cf. fig. 27) même aspect au faible grossissement que dans l'examen précédent.

Au fort grossissement : L'*épiderme* paraît légèrement épaissi, les cellules du corps muqueux et surtout les cellules de la couche basale paraissent plus volumineuses. Les noyaux de cette dernière couche sont irréguliers, et plus chromophiles que dans les examens précédents.

Dans la *zone néoplasique modifiée*, on trouve moins de karyokinèse, autant de noyaux bourgeonnants et de plasmodes, beaucoup plus d'éléments pycnotiques, et avec pycnose plus accentuée. On rencontre même quelques figures de karyorrhexis. La substance fondamentale interstitielle s'œdématie, les prolongements anastomotiques chromoplasmiques sont plus distincts et dessinent par place des réseaux définis ; aucune sécrétion de collagène.

Les 2 animaux donnent des résultats semblables.

VIII° Souris sacrifiées 7 jours après 30 *H* (3 *animaux*).

Au faible grossissement : l'épiderme et les phanères paraissent creusés de petits trous.

Fig. 26. — *Sarcome de la souris développé aux dépens du stroma d'une tumeur épithéliale de la mamelle au cours des greffes en séries.* (*Sarcome Sieben d'Ehrlich*) — 172e *passage* — 8e *transplantation sur souris françaises* (**A**^{172} *souris* 7). *Tumeur non irradiée.* (**Grossissement = 440 diamètres**).

La pièce a été prélevée sur un animal sacrifié dix jours après la greffe, avec une tumeur non ulcérée du volume d'une grosse noisette. Le tissu néoplasique a déjà envahi toute l'épaisseur de la paroi abdominale.

Sarcome à cellules polymorphes, où abondent les éléments à noyaux géants, et les figures de karyokinèse; pas de noyaux bourgeonnants chromophiles ni de plasmodes basophiles à noyaux multiples distincts.

A et A', Noyaux géants; B, B' et B'', Figures de karyokinèse; — C, Cellules fusiformes; — D et D', Fibres musculaires striées en dégénérescence (protoplasma homogène, absence de noyaux), vestiges des muscles de la paroi abdominale.

Le derme paraît plus cellulaire.

La zone néoplasique modifiée est plus épaisse ; dans une des tumeurs elle atteint 12 millimètres.

Au fort grossissement : la couche basale de *l'épiderme* présente

encore des noyaux volumineux, et irréguliers, très chromophiles mais non pycnotiques ; les cellules du corps muqueux sont plus

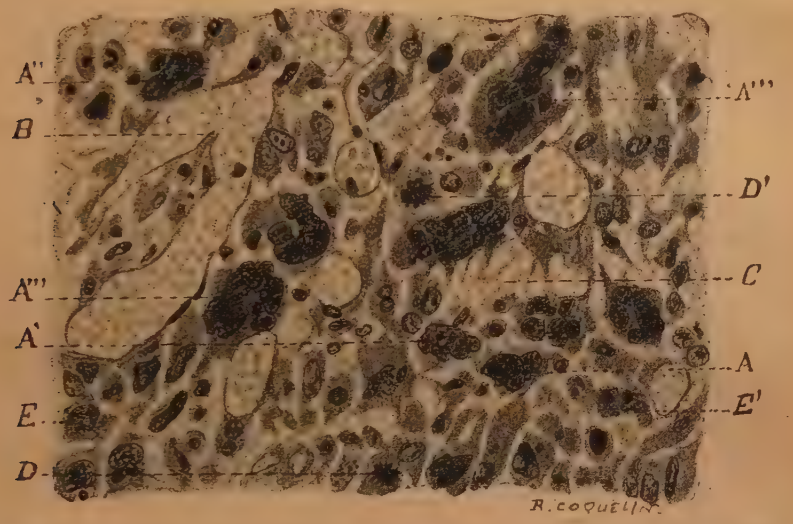


FIG. 27. — *Sarcome de la Souris. Même origine et même génération* (**A**^{172} *souris* 15) *que celui représenté figure* 26. *Superficie de la tumeur* 16 *jours après la greffe*, 6 *jours après* 30 *H non filtrés en une seule séance* (**Grossissement = 440 diamètres.**)

L'animal est sacrifié avec une tumeur non ulcérée aussi grosse que celle du témoin, et ayant elle aussi envahi les muscles pariétaux.

Sarcome à cellules polymorphes, où l'on voit, au milieu d'éléments à noyaux géants et de karyokinèses, de très nombreux noyaux bourgeonnants, et de vastes plasmodes basophiles à noyaux multiples et distincts. Les vaisseaux sont limités par les éléments néoplasiques, sans aucun vestige de paroi différenciée. L'hyaloplasme fondamental est très abondant, les prolongements chromoplasmiques intercellulaires dessinent un réseau qui l'enserre dans ses mailles.

A, A', A'', Noyaux bourgeonnants chromophiles; — A''' Plasmodes basophiles à noyaux multiples distincts; — B, Vaisseaux sarcomateux limités par les cellules néoplasiques, contenant des hématies et un mononucléaire. — C, Prolongements chromoplasmiques intercellulaires formant des mailles à contenu hyaloplasmique; — D et D', Karyokinèses; — E, Cellule avec noyau pycnotique et protoplasma acidophile; — E', Cellule avec noyau en karyorrhexis et protoplasma acidophile.

grosses et creusées de vacuolisation périnucléaires, le nombre de leurs assises est réduit à 3 ou 4 ; la couche granuleuse et la couche cornée comprennent au contraire un bien plus grand nombre

d'assises. Dans les poils, le diamètre du centre corné de ces organes est augmenté de volume, les cellules vaginales sont aplaties, à noyau compact. Le contour des cellules centrales des glandes sébacées n'est plus visible, leurs noyaux ne sont plus colorables.

Le *derme* est infiltré de polynucléaires, bien qu'il n'y ait pas eu d'ulcération des téguments.

La *couche superficielle de la tumeur* ne contient plus du tout de karyokinèses, la plupart des éléments, cellules simplement augmentées de volume, cellules à noyaux bourgeonnants et même plasmodes présentent de l'acidophilie du protoplasma, de la pycnose ou même de la karyorrhexis du noyau. Les cellules semblent écartées les unes des autres, leurs prolongements anastomotiques deviennent indistincts ; dans leurs intervalles s'infiltrent un grand nombre de leucocytes polynucléaires.

La couche moyenne de la tumeur présente les mêmes altérations à des degrés moindres, et vers le 7e ou 8e millimètre de profondeur, on retrouve l'aspect histologique des tumeurs examinées le 5e ou le 6e jour; mais ici encore on rencontre quelques polynucléaires.

Dans la profondeur, au delà de 12 à 15 millimètres le néoplasme est vivace et non modifié.

Les 3 animaux ne diffèrent que par l'étendue réciproque des diverses structures que nous venons d'étudier.

IXe Souris sacrifiées 9 jours après 30 *H* (2 *animaux*).

Au faible grossissement : l'épiderme, paraît très aminci, il se colore d'une manière homogène ainsi que les phanères.

La zone néoplasique modifiée est aussi épaisse qu'au dernier examen, mais elle paraît homogène, et présente une transition assez brusque avec la zone profonde non altérée.

Au fort grossissement : *l'épiderme* n'est nulle part ulcéré, mais il est entièrement formé de lamelles de kératine superposées sans noyaux colorables. Les poils encore reconnaissables sont réduits à de petites masses cornées. Dans l'épaisseur de ces masses, et

surtout dans l'épaisseur des lamelles épidermiques, on voit des amas de polynucléaires.

Le derme est infiltré d'un très grand nombre de leucocytes.

La zone modifiée de la tumeur, qui dépasse 1 centimètre de profondeur chez l'un des animaux, est entièrement formée de débris cellulaires parsemés de fragments de chromatine et de cellules à noyau encore distinct, mais pycnotique, et à protoplasma acidophile. Les polynucléaires sont encore plus nombreux dans cette zone que dans le derme.

La zone profonde de la tumeur est toujours vivace et non modifiée, mais elle est pénétrée par quelques éléments migrateurs.

Résultats semblables chez les deux animaux.

X° Souris sacrifiées 11 jours après 30 *H* (2 *animaux*).

Au faible grossissement, on voit que l'épiderme a disparu de tout le centre de la tumeur.

Le reste des préparations donne les mêmes images que lors du dernier examen.

Au fort grossissement : *la surface de l'ulcération* est revêtue d'une couche de fibrine infiltrée de débris nucléaires.

La zone modifiée de la tumeur ne contient plus que des débris cellulaires et des polynucléaires. Beaucoup de ces derniers éléments sont eux-mêmes en pycnose.

La zone profonde de la tumeur n'est pas modifiée : seulement le nombre des leucocytes qui l'infiltrent est encore plus grand.

Résultats semblables chez les deux animaux.

XI° Souris sacrifiée 24 jours après 30 *H* (1 *animal*).

Au faible grossissement, en étudiant plusieurs fragments coupés en série, on voit que l'ulcération centrale très étendue, est limitée par une zone où l'épiderme est aminci, dépapillé, dépourvu de phanères. Le derme paraît très cellulaire. La tumeur, homogène.

Au fort grossissement : *dans les régions périphériques non ulcérées*, on trouve :

Un *épiderme* atrophié mais vivace présentant des lésions de radiodermite chronique atrophique semblables à celles des figures 22 et 28.

Un *derme* presque entièrement formé d'éléments conjonctifs jeunes, avec de grêles fibres de collagène ; il renferme peu de polynucléaires, mais un grand nombre de cellules lympho-conjonctives.

Le *néoplasme* qui monte jusqu'à 2 millimètres de l'épiderme ne diffère des tumeurs non traitées que parce qu'il contient un assez grand nombre de leucocytes.

Au centre ulcéré :

On trouve sous une couche de tissu nécrosé, épaisse de 2 à 3 millimètres, où l'on ne rencontre pas d'autre élément figuré que quelques rares leucocytes poly et mononucléaires, le même tissu néoplasique non modifié.

Les recherches radiothérapiques expérimentales sur la tumeur *A* nous ont ainsi permis d'étudier : 1° le processus de la radiodermite ulcéreuse suraiguë chez la souris ; 2° l'action destructive d'une dose massive de rayons X sur un sarcome polymorphe.

1° Les cellules malpighiennes normales, après une phase latente de cinq jours, présentent le sixième jour quelques monstruosités cellulaires au niveau de la couche basale.

Dès le 7e jour, les couches granuleuse et cornée s'épaississent en multipliant leurs assises, aux dépens du corps muqueux aminci et creusé de vacuoles.

Le 9e jour, l'épiderme et ses annexes sont entièrement transformés en une masse cornée creusée de petits amas de polynucléaires.

Le 11e jour, l'épiderme mort a desquamé, l'ulcération est constituée.

Il est intéressant de rapprocher cette évolution destructive de l'épiderme normal sous l'action des rayons X, de l'évolution destructive des épithéliomas malpighiens sous la même cause, telle que nous l'avons étudiée au chapitre VI. Les deux processus semblent de même nature et passent par les mêmes phases : latence, maturation monstrueuse et hâtive, kératinisation, dislocation par les polynucléaires. L'épiderme mort desquame, tandis que les travées épithéliomateuses mortes, situées dans la profondeur des tissus doivent subir une phagocytose complète, et la perte de substance doit être réparée par une prolifération conjonctive.

2° Avec le sarcome polymorphe **A** la phase latente ne dépasse guère 24 heures. Dès le second jour, l'atteinte des éléments néoplasiques est accusée par l'augmentation de nombre et surtout l'atypie des mitoses. La monstruosité cellulaire s'accentue le 3e jour par l'apparition des noyaux bourgeonnants. Le 5e jour par l'apparition des plasmodes basophiles à noyaux chromophiles multiples et distincts ; elle atteint son apogée le 6e jour, en même temps qu'apparaissent les premiers signes de mort cellulaire : pycnose du noyau, acidophilie du protoplasma. Ces phénomènes sont plus marqués le 7e jour et la polynucléose apparait. Le 9e jour tous les éléments frappés sont morts ; le 11e, il n'en reste plus que des débris. Avec la méthode employée, nous n'avons pu étudier dans la tumeur **A** la résorption des éléments néoplasiques détruits et l'organisation d'une cicatrice, car la puissance de prolifération de cette tumeur est telle, que les parties néoplasiques non touchées à cause de leur profondeur végètent à travers les zones détruites par les rayons X ; et que, le 24e jour, le néoplasme vivace atteint presque à nouveau la surface de l'épiderme.

Il est intéressant de remarquer que dans les conditions de nos expériences, nous avons observé des phénomènes de monstruosité et de destruction cellulaire analogues à ceux que nous avons étudiés dans l'observation XXV. Nous n'avons pas, par

contre, rencontré de phénomènes de métaplasie (évolution de la cellule sarcomateuse vers le type conjonctif adulte), analogues à ceux décrits par Dominici dans *la Radiumthérapie*, phénomènes que nous avons retrouvés dans l'observation XXVI. Nous ne pouvons encore préciser s'il y a là question de dosage dans le traitement, ou question de nature du sarcome.

CHAPITRE IX

ACTION DES RAYONS X SUR LES DIVERS FACTEURS DE LA GREFFE (1)

Technique expérimentale. — Pour faciliter l'étude du problème, nous avons choisi la tumeur à la fois la plus virulente et la plus sensible aux rayons de tout notre matériel : la tumeur **A**.

Nous avons réparti 32 souris neuves en 4 lots : 2 lots reçoivent 20 *H* sur l'abdomen au niveau du point ou l'on pratique l'injections ; deux lots restent indemnes.

D'autre part, nous avons extirpé aseptiquement une volumineuse tumeur non dégénérée de la série $\mathbf{A}^{167}$ (souris 14).

Après avoir finement divisé aux ciseaux, mais non broyé, cette tumeur, nous avons réparti la masse à injection ainsi obtenue en quatre boîtes de Pétri stériles qui demeurent pendant toute la durée de l'expérience dans des conditions identiques de dessica-

(1) La série d'expériences que nous rapportons en ce chapitre a été pratiquée en décembre 1908, et a été relatée en détails dans le mémoire remis pour le concours du prix de l'Internat (médaille d'or) en janvier 1909. Le 18 avril 1910, M. Contamin, qui n'a pu d'ailleurs avoir connaissance de notre travail, publia, dans le *Bulletin de l'Association française pour l'étude du cancer* (t. III. p. 160), le résultat de nombreuses expériences analogues, entreprises avec la tumeur B de l'Institut Pasteur (épithélioma mammaire typique).

Les conclusions auxquelles arrive cet auteur se rapprochent des nôtres. Malgré le nombre beaucoup moindre des animaux en expérience, nous croyons intéressant de publier nos anciens résultats, parce qu'ils ont été obtenus avec une tumeur de structure différente, tumeur **A** (sarcome polymorphe) et de virulence beaucoup plus grande que la tumeur **B** de l'Institut Pasteur. Nous pensons être jusqu'ici seuls à avoir recherché les effets de l'irradiation préalable du terrain sur lequel on pratique la greffe.

tion et de température. Deux de ces boîtes sont exposées à l'irradiation : (Rayons n° 7 à 9, filtrés par le couvercle en verre de la boîte de Potris, Ampoule Chabaud, 8 dixième de milliampères ; 1 heure à 10 centimètres de l'anticathode, 30 *H*). Les deux autres boîtes reste indemnes.

Nous pouvons dès lors faire les quatre expériences croisées suivantes, chaque expérience comprenant huit animaux :

α Greffe sur souris indemne de masse indemne
β — — — irradiée.
γ — irradiée — indemne.
δ — — — irradiée.

Nous avons fixé pour l'examen histologique des fragments du greffon : 1° à l'état frais ; 2° à l'état conservé (2 heures de séjour dans la boîte de Pétri) mais indemne ; 3° à l'état conservé mais irradié, dans le but d'étudier les modifications éventuelles subies par les cellules *in vitro*, sous l'action de la dessication et de la chaleur d'une part, sous l'action des rayons d'autre part. Nous devons dire que les résultats ont été absolument négatifs sur ce point : les trois échantillons de greffon fournissant des images identiques à celles que nous rencontrons habituellement dans les conditions normales chez la tumeur **A**.

Résultats. — L'observation clinique des souris fournit des résultats plus intéressants :

α) Les huit souris indemnes greffées avec de la masse indemne ont des tumeurs déjà aussi grosses qu'un pois au bout de 4 jours ; au bout de 20 jours elles sont ulcérées et grosses comme des noix, tous les animaux meurent du 25e au 30e jour avec des masses néoplasiques aussi volumineuse que le reste de la souris.

β) Les huit souris indemnes, greffées avec la masse irradiée ont aussi présenté toutes les huit des tumeurs.

Vingt jours après la greffe, ces tumeurs sont aussi volumineuses que les précédentes mais leur apparition a été plus tardive : une seule d'entre elles était perceptible au bout de quatre jours ; elle n'ont atteint le volume d'un pois qu'au bout de dix

à douze jours. Mais après ce laps de temps, elles se sont mises à proliférer avec plus d'intensité encore que les tumeurs normales, si bien que, vingt jours après la greffe, les deux lots α) et β) sont ou même point, et le 29e jour tous les animaux du lot β) sont morts.

γ) Les huit souris irradiées, greffées avec de la masse indemne, sont mortes dans les cinq jours qui ont suivi la greffe, sans avoir présenté aucun développement appréciable de tumeur. La rate de ces animaux présentait des lésions intenses de destruction et de macrophagie folliculaire.

δ) Des huit souris irradiées greffées avec une masse irradiée, six meurent, l'une six jours, les cinq autres sept à neuf jours après l'intervention. Deux sont minces et ne présentent aucune trace macroscopique de tumeur trente jours après la greffe. Elles sont sacrifiées à ce moment et l'examen histologique ne permet pas davantage de retrouver aucun élément néoplasique.

***

Si nous cherchons à résumer ces faits, nous voyons que le greffon a été maintenu avant usage pendant près de deux heures à la température du laboratoire, sans aucune autre précaution que des mesures d'asepcie rigoureuses. Contrairement à ce que nous supposions, ces conditions de dessication et de cytolyse, n'ont en rien modifié ni l'aspect histologique, ni la puissance de prolifération de la tumeur : elle s'est développée chez les souris non traitées avec son exubérance habituelle. L'irradiation du greffon n'a fait que retarder le début de ce développement, l'évolution ultérieure de la tumeur n'a en rien été modifiée.

L'irradiation de l'abdomen de la souris est toujours une opération dangereuse à cause de la destruction massive du tissu hématopoiétique. Il n'est pas douteux que la mort des souris des séries 8 et 8 ne soit due à cette cause, mais il est remarquable que les huit souris irradiées, greffées avec de la masse indemne, étaient mortes toute les huit avant qu'aucun

décès ne se soit produit chez les huit souris irradiées, greffées avec de la masse irradiée. Bien qu'au moment de la mort on n'ait pu constater d'image histologique particulière au niveau de la greffe, il est bien vraisemblable que l'action nuisible de la tumeur, non atténuée par les rayons, s'est ajoutée à l'action nuisible produite par les rayons sur les organes hématopoiétiques.

Il est enfin tout à fait remarquable que les deux seules souris qui aient échappé au développement de la tumeur sont précisément des souris irradiées, greffées avec une masse irradiée. L'irradiation préventive de l'animal, loin d'affaiblir sa résistance au néoplasme, comme nous le pensions a priori, semble avoir joué un rôle protecteur.

Ces expériences sont trop peu nombreuses pour que nous puissions formuler des conclusions, et nous nous proposons de les reprendre prochainement avec des variantes non seulement sur la tumeur **A**, mais encore sur les autres tumeurs de notre matériel.

CHAPITRE X

ACTION DESTRUCTIVE ET ACTION HYPERPLASIQUE DES RAYONS X SUR LES TISSUS NORMAUX ET PATHOLOGIQUES : COUP DE FOUET DONNÉ AUX TUMEURS INSUFFISAMMENT IRRADIÉES ; TUMEURS MALIGNES DÉVELOPPÉES SUR LES ULCÈRES DE RŒNTGEN.

Dans les chapitres précédents, nous avons étudié l'action destructive des rayons X sur des tumeurs de divers types : Épithéliomas malpighiens, épithéliomas mammaires, sarcomes.

A l'heure actuelle, cette action nocive des rayons X sur les cellules vivantes est généralement reconnue : qu'il s'agisse de tissus adultes normaux ou pathologiques, d'œufs d'invertébrés ou de vertébrés, de plantes, tous les auteurs admettent qu'une dose suffisante de rayons X produit la mort des éléments exposés, et leur destruction définitive, si la couche génératrice a été atteinte.

C'est particulièrement sur les testicules des mammifères, que les recherches les plus précises ont été effectuées ; elles ont donné des résultats presque identiques à ceux que nous avons relevé dans l'observation des cellules cancéreuses irradiées.

Cette action des radiations sur la glande génitale mâle a d'abord été signalée par Albert Schönberg ; elle a été également étudiée par Frieben (*Münch. med. Wochenschrift*, 23 déc. 1903) par Seldin (*Fortschitte aus dem Gebiete der Röngenstrahlhen*, 1904, p. 322) et très complètement par Bergonié et Tribondeau.

Ces auteurs, dans une série de communications à la *Société de Biologie* (T. LVII, pp. 400, 592, 595 ; t. LVIII, pp. 154, 155,

282, décembre 1904 à février 1905) ont rapporté le résultat de leurs recherches sur le testicule du rat blanc. Il les ont coordonnés et complétés dans un mémoire publié dans les *Archives d'électr. méd.* (nos 200, 201, 202, 203; 25 oct., 10 nov., 25 nov., 10 déc., 1906).

Le nombre et la durée des séances de radiothérapie importent peu, selon la quantité totale des rayons absorbés est à considérer.

Les rayons agissent directement sur le tissu épithélial, et non par l'intermédiaire des vaisseaux et des nerfs : si intense et prolongée que soit l'irradiation du cordon, elle est sans action sur la structure du testicule lorsque celui-ci a été protégé par un écran isolant.

Un mois après une irradiation suffisante, le testicule présente des altérations macroscopiques importantes : l'albuginée renferme un liquide transparent citrin: la glande séparée de l'albuginée par ce liquide paraît homogène, mais son poids est diminué de près de moitié et sa consistance est plus ferme.

A l'examen histologique, on constate que le nombre des tubes détruits est d'autant plus considérable que l'irradiation a été plus forte.

Dans un même tube les éléments les plus fragiles sont ceux qui présentent la moindre différenciation et l'activité karyokinétique la plus grande : les spermatozoïdes mûrs sont absolument réfractaires aux rayons. Dans un tube où les spermatides paraissent peu influencées, les spermatocytes et surtout les spermatogonies sont détruites ; par contre les noyaux de Sertoli qui paraissent se multiplier par amitose sont en prolifération.

Les images histologiques diffèrent suivant la durée de la période qui sépare l'examen de l'irradiation. On assiste d'abord à un processus de destruction dans lequel on peut distinguer plusieurs phases : latence, nécrose et résorption.

Dans les heures qui suivent une irradiation, quelle qu'ait été son intensité, le testicule ne présente pas de modifications appréciables par les méthodes histologiques.

Au bout de quelques jours les spermatogonies, les petits spermatocytes et les spermatides sont atteints de pycnose, leur chromatine se condense en un bloc homogène.

Les gros spermatocytes présentent surtout des phénomènes de karyorrhexis, le filament chromatique se résout en fines granulations, la membrane nucléaire s'amincit.

Les éléments ainsi altérés disparaissent par un double processus : les uns s'effritent comme érodés par les liquides intercellulaires dans lesquels ils finissent par se dissoudre, les autres sont phagocytés par le syncytium sertolien.

Au processus de destruction fait suite un processus de réparation.

Si l'irradiation a été suffisamment intense pour frapper de nécrose tous les éléments du tube considéré, la réparation porte uniquement sur les tissus interstitiels : épaississement de la membrane propre du tube du tissu conjonctif intercellulaire, hypertrophie du syncytium et multiplication des noyaux sertoliens ; on ne trouve plus de trace des cellules de la lignée séminale.

Si l'irradiation a été moindre, les cellules séminales en voie de maturation ne sont pas modifiées, elles évoluent jusqu'au stade spermatozoïde, et comme telles gagnent les vésicules séminales. Mais les spermatogonies subissent un arrêt dans leur évolution, leurs noyaux cessent de se diviser et pendant longtemps la membrane propre du tube n'est plus recouverte que par une seule catégorie de cellules : par des spermatogonies de premier ordre avec noyau contracté témoignant d'une phase de repos cellulaire.

Après plusieurs semaines, si le testicule n'a pas été irradié de nouveau, les spermatogonies qui ont été inhibées mais non pas tuées recommencent à proliférer, et reproduisent un épithélium séminal normal avec sa lignée cellulaire complète.

Ces résultats ont d'ailleurs été confirmés par Regaud et Blanc (*Soc. de biol.*, 28 juillet, 10 novembre et 22 déc. 1906), qui ont opéré sur le même matériel.

Ces derniers auteurs insistent sur ce fait que cette inhibition qu'ils décrivent sous le nom de *léthargie cellulaire*, ne paraît pas avoir influence défavorable sur la qualité des générations ultérieures.

Nous retrouvons donc, dans le testicule normal en voie de destruction sous l'action des rayons X, la plupart des modifications cellulaires que nous avons observées dans les cancers irradiés.

Les œufs des animaux inférieurs montrent dans ces conditions des réactions assez semblables.

Perthes (Versuche uber den Einfluss der Roentgenstrahlen und Radiumstrahlen auf die Zelltheilung, *Deutsche med.*, Wochenschrift, XXXI, 1904), étudiant les modifications apportées par les rayons X sur la segmentation des œufs d'ascaris, montre ainsi : qu'une irradiation forte empêche complètement le développement de ces œufs, qu'une irradiation modérée produit un arrêt de la segmentation suivie de mitoses irrégulières, aboutissant à un développement monstrueux, tandis qu'une irradiation faible produit seulement l'inhibition avec développement ultérieur normal.

Dans un autre travail en collaboration avec Nathason, cet auteur prétend qu'il s'agit sans doute là d'une loi générale de biologie, car, opérant sur les plantes en voie de développement, il obtient une action analogue avec destruction complète si l'irradiation a été suffisante, arrêt et reprise ultérieure si la dose a été trop faible.

Il semble donc d'une part, que, quel que soit le tissu considéré, les rayons X à dose suffisante détruisent tous les éléments vivants; et d'autre part, que lorsque des tissus complexes reçoivent une même dose, les divers éléments sont frappés à mesure de leur activité fonctionnelle et surtout de leur activité reproductrice (division cellulaire par mitose).

La radiothérapie est fondée sur ces faits, et l'on voit disparaître des néoplasmes malins sous une peau intacte : les cellules néoplasiques ont reçu moins de rayons que les cellules de

l'épiderme puisqu'elles sont situées plus loin de l'ampoule, mais elles ont une beaucoup plus grande activité génératrice ; elles sont beaucoup plus sensibles, et une dose qui laisse intacte la couche basale de l'épiderme et ne provoque point par conséquent d'ulcération des téguments, les frappe à mort.

Le faisceau de rayons X bien manié semble ainsi un bistouri invisible et intelligent qui détruit surtout son trajet les cellules nuisibles par leur activité reproductive désordonnée, tout en respectant les éléments normaux.

Cette action destructive des rayons X est la seule propriété biologique de ces rayons, jusqu'ici employée en thérapeutique, et pour cette raison est volontiers considérée par les radiologistes comme la seule existante. On a même été jusqu'à employer à propos des rayons X le terme dont Dastre s'est servi à propos des rayons ultra-violets : on a dit qu'ils étaient *abiotiques*.

*
* *

Un certain nombre de faits expérimentaux et cliniques paraissent contraires à cette hypothèse :

Bonney et Lazarus-Barlow (1) étudiant le développement des œufs de l'ascaris, Guilleminot (2), Cattley (3) le bourgeonnement des plantes, ont vu la division cellulaire accélérée par une irradiation faible, alors qu'elle était retardée et rendue monstrueuse par une irradiation moyenne, et définitivement entravée par une irradiation forte.

Nous avons décrit des faits de même ordre en étudiant des biopsies prélevées quelques jours après la première séance de radiothérapie : augmentation de volume des éléments, multipli-

(1) *Arch. Middlesex Hospital*, vol. XV., fifth. Cancer report, pp. 147, 149.

(2) Guilleminot, *Association française pour l'avancement des Sciences, Congrès de Reims* 1907. (Séance du 5 août), conclut que les rayons X ne suppléent pas au manque d'irradiation solaire, mais peut-être, à faible dose, activent les premiers stades de croissance. Tandis que le radium expérimenté dans les mêmes conditions ne produirait pas cette accélération.

(3) *Journal of Pathology and Bacteriology*, vol. XIII, 1909, p. 380.

cation de leur forme de division, précédant la maturation monstrueuse et la nécrose cellulaire.

Mais point n'est besoin d'avoir recours à l'examen histologique pour se rendre compte du phénomène, il suffit de mesurer la circonférence d'une tumeur volumineuse avant et quelques jours après une première irradiation faible.

La chose est particulièrement facile pour les tumeurs de la région cervicale où l'on peut constater une augmentation de volume de parfois plusieurs centimètres, augmentation qui cède rapidement à une irradiation nouvelle.

Si le traitement n'est pas continué l'hypertrophie de la tumeur persiste, l'irradiation insuffisante pour le détruire lui a donné un coup de fouet. Nous avons observé un fait démonstratif de cet ordre, il y a deux ans; dans le service du professeur Pierre Marie à Bicêtre.

Observation XXVII

Épithélioma métatypique du corps thyroïde.

Étude clinique :

Pi..., Homme vigoureux de 45 ans, s'était aperçu en juillet 1907 qu'il avait sur le côté droit du cou une « glande indolente ». Cette grosseur augmente lentement mais ne l'incommode pas, et il continue sa vie habituelle.

Le 27 janvier 1908, il devient subitement complètement aphone. Un spécialiste consulté porte le diagnostic de cancer du larynx avec adénopathie secondaire. Neuf jours plus tard la voix reparaît normale avec la même soudaineté que celle avec laquelle elle avait disparu.

La tumeur continue à grossir. Un chirurgien consulté porte le diagnostic d'adéno-phlegmon du cou. Il fait une incision dans un tissu lardacé qui ne donne issue à aucun pus. Gros drain. Quinze jours plus tard la peau s'infiltre, les rebords de la

plaie se mettent à végéter autour du drain, la nature maligne de la tumeur est manifeste. Au bout de quelques semaines, l'ulcération cervicale devient le siège d'hémorragies peu abondantes, mais répétées, qui anémient beaucoup le malade. On l'envoie à Bicêtre comme incurable.

Frappés des bons résultats obtenus dans les cas d'*ulcus rodens* avec hémorragies abondantes, nous nous proposons de tenter l'action de la radiothérapie. Malheureusement, il survient un accident à nos appareils alors très primitifs, et nous ne pouvons faire qu'une seule séance avec des rayons très mous : la dose répondant à 3 *H* environ.

L'effet de l'irradiation est surprenant : les hémorragies jusque là quotidiennes cessent trois jours après la séance. Mais dix jours plus tard, la tumeur dont l'augmentation de volume était jusque-là progressive, mais torpide, se met brusquement à proliférer avec une activité désordonnée : en 48 heures il se produit deux ulcérations nouvelles.

Le 8 mai, 10 jours après l'irradiation, la tumeur a presque doublé, elle atteint le volume d'une tête d'enfant. Les hémorragies reparaissent abondantes. Le malade succombe le 22 juin.

Autopsie :

A l'autopsie on voit que la tumeur partie du lobe droit de la glande thyroïde a envahi ou comprimé tous les organes du cou. Les ganglions de la chaîne sterno-mastodienne font corps avec elle. Pas de métastases viscérales ni osseuses.

Examen microscopique :

Histologiquement la tumeur a la structure d'un épithélioma atypique à grandes cellules claires ; en certains points on trouve des traces de sécrétion colloïde, et une tendance à l'orientation folliculaire qui permettent de reconnaître son origine thyroïdienne. Les régions les plus superficielles de la tumeur ne présentent aucune image particulière qu'on puisse attribuer à l'action de la radiothérapie.

Beaucoup de radiologues ont vu des faits de ce genre et l'on commence à redouter les doses insuffisantes au même titre que les doses trop fortes, qui produisent la radiodermite. Mais il ne s'agit encore là que de coup de fouet donné au développement d'une tumeur maligne préexistante.

Il semble que dans certaines conditions les rayons X puissent faire davantage : provoquer le développement d'une tumeur maligne sur des tissus sains.

Tout le monde a présente à la mémoire l'histoire lamentable de ces confrères français et étrangers qui ont manié les ampoules sans précautions, à une époque où l'on ignorait les propriétés biologiques de leurs rayons, et où on ne leur attribuait que le pouvoir d'impressionner les plaques photographiques à travers des corps opaques à la lumière : ces radiologues ont vu apparaître sur leurs mains des radiodermites graves que rien ne pouvait guérir, et qui ont fini par subir la transformation maligne nécessitant des mutilations étendues et répétées. Dans quelques cas heureusement très rares, la récidive du néoplasme dans la cicatrice opératoire et sa généralisation a amené la mort.

Nous avons eu l'occasion d'étudier des préparations provenant d'un cancroïde du doigt développé dans ces conditions et qui avait été amputé par notre maître et ami Lecène.

Observation XXVIII

Cancroïde du doigt développé sur une radiodermite chronique ulcéreuse, chez un radiologue.

Renseignements cliniques :

X... En raison de la situation professionnelle du malade, nous n'avons pu malheureusement connaître dans cette observation, comme d'ailleurs dans toutes celles de même ordre qui ont jusqu'ici été rapportées, que des faits cliniques succints :

Siège de la tumeur à l'extrémité du doigt : siège tout à fait

exceptionnel pour les cancroïdes, en général, mais habituel chez ceux des radiologues, et répondant à la région du corps la plus exposée.

Apparition de la tumeur après plusieurs années de pratique radiologique sans souci de protection personnelle.

Longue période de radiodermite ulcéreuse précédant le développement du néoplasme.

Il ne s'agit plus comme dans les phénomènes que nous venons de décrire, d'excitation produite par une seule irradiation insuffisante sur un groupe cellulaire; mais du résultat fourni par la sommation d'un très grand nombre d'irradiations fractionnées, peut-être très faibles isolément, mais suffisantes dans leur total pour avoir produit la destruction de l'épiderme.

Étude histologique :

En étudiant des préparations sériées depuis la base du doigt jusqu'au niveau de l'ulcération, on peut distinguer plusieurs zones :

Une *zone de peau saine.*

Une *zone où l'épiderme s'épaissit* dans toutes ses couches et particulièrement dans sa couche granuleuse. mais où les phanères, glandes et poils, ont disparu.

Une *zone hyperplasique* où l'épiderme est épaissi et pousse de profonds prolongements interpapillaires dans le derme, donnant à la préparation l'aspect du papillome.

Une *zone néoplasique* où les végétations de l'épiderme deviennent atypiques, infiltrent en tous sens les tissus sous-jacents, et subissent une maturation anormale aboutissant à la formation de globes épidermiques.

Les cellules épithéliomateuses qui n'ont pas encore subi l'évolution cornée sont remarquables par leur atypie extrême : les noyaux géants très chromophiles et les noyaux bourgeonnants sont particulièrement nombreux; quelques inclusions pseudo-parasitaires ; rares figures de kératose mono-cellulaire (dyskératose).

Au niveau de la zone néoplasique, on rencontre les mêmes images cytologiques à la superficie et dans la profondeur.

Fig. 28. — **Observation XXVIII.** Cancroïde du doigt développé sur une radiodermite ulcéreuse chronique chez un radiologue. Peau de la région dorsale de la seconde phalange; transition entre la zone de radiodermite hyperplasique papillomateuse et la zone néoplasique. (*Grossissement = 46 diamètres.*)

Tandis que la zone papillomateuse est recouverte d'un revêtement corné épais contenant au-dessous du point D des vestiges nucléaires colorables, la zone néoplasique ulcérée est recouverte d'un amas de débris cellulaires et de leucocytes. La monstruosité cellulaire qui fait entièrement défaut dans la zone papillomateuse apparaît brusquement avec le cancer. Les travées épithéliomateuses sont encore superficielles dans le champ dessiné, quelques milli-

Nous sommes heureux d'avoir pu comparer nos préparations avec celles du cas célèbre publié (1)par de Beurmann Dominici et Gougerot ; et nous remercions vivement ces auteurs de leur obligeance. Ils ont décrit dans leurs coupes les trois zones que nous avons observées, et la transition entre la zone papillomateuse et la zone néoplasique est particulièrement progressive dans leur cas. Par contre les monstruosités cellulaires de la zone néoplasique, sont beaucoup moins accentuées que dans notre observation. Il est peut-être bon de rappeler à ce propos que tandis que notre malade n'avait interrompu l'exercice de la radiologie que deux ou trois mois avant l'amputation, dans le cas de Saint-Louis la tumeur n'a commencé à se développer que sept ans après le début des radio-expositions, et plus de trois ans après leur cessation complète.

*
* *

On a cherché de divers côtés à reproduire expérimentalement chez l'animal le développement de tumeurs sur des radiodermites.

Oudin, Barthélemy et Darier(2), au congrès de Moscou avaient déjà réussi à provoquer une radiodermite hyperplasique sur la peau du cobaye. Ils avaient obtenu l'épaississement énorme de

(1) *Gazette des hôpitaux*, 15 nov. 1906, p. 1551.

(2) *Comple rendu du XII^e Congrès international de médecine.* Moscou, août 1897, vol IV, 2^e partie, p. 459.

Suite de la légende figure 28.

mètres plus loin, elles envahissent et détruisent la gaine aponévrotique sous-jacente.

A, Couche basale de l'épiderme; — B, Corps muqueux de Malpighi; — C, Couche granuleuse épaissie; — D, Revêtement corné très épais; — E, Prolongement épithélial interpapillaire hypertrophiée; — G, Point où les cellules épithéliales deviennent néoplasiques : début de l'atypie cellulaire, limite de l'ulcération; — Débris cellulaires et leucocytes recouvrant le tissu néoplasique; — I, Volumineux globe corné dans le tissu néoplasique; — K, Cellule épithéliomateuse à noyau géant et bourgeonnant; — K', Cellule épithéliomateuse à noyau géant en dyskératose; — L, Gaine aponévrotique de l'extenseur; — M, Amas leucocytaire du derme.

l'épiderme dans toutes ses couches et particulièrement l'augmentation colossale de l'éléidine : l'augmentation de diamètre des cellules du corps muqueux : la disparition des phanères poils et glandes. Ce sont précisément les modifications de structure que nous avons observées sur la peau humaine à la périphérie du cancroïde du doigt dans l'observation XXVIII.

Menetrier et Mallet (1) opérant sur l'oreille des rats blancs ont obtenu non seulement des hyperplasies : épaississement de l'épiderme, développement des papilles ; mais encore des phénomènes métaplasiques formes de dyskératose, et globes épidermiques).

Rowntree (2), dans ses expériences poursuivies à l'hôpital de Middlesex, à Londres, sur l'oreille du lapin et la queue du rat blanc avait fait les mêmes constatations.

Depuis deux ans et demi nous avons entrepris une série de recherches dans ce sens. Nous pouvons aujourd'hui rapporter les résultats obtenus.

— Dans une première série d'expériences opérant dans des conditions analogues à celles de Menetrier, nous avons soumis des rats sains à des irradiations fréquentes, mais très faibles, de façon à éviter la radiodermite ulcéreuse. Au bout de plusieurs mois les régions soumises aux irradiations étaient épilées, la peau pigmentée ; sur les coupes histologiques nous avons trouvé l'épaississement de l'épiderme et la disparition des phanères, les éléments métaplasiques décrits par Menetrier et par Rowntree. Ces expériences sont donc simplement confirmatives de leurs travaux (3).

Nous avons observé des faits identiques dans la peau humaine.

(1) *Bulletins de l'Association française pour l'étude du cancer*, t. II, p. 150, 21 juin 1909.

(2) *Arch. Middlesex Hospital*, vol. XIII, p. 182 ; vol XV, p. 192 ; et *Lancet*, 20 mars 1909.

(3) Les résultats obtenus dans ces conditions, ne sont pas sans analogie avec ceux que fournit l'injection intradermique d'huile d'olive saturée de Scharlach R, selon la méthode de Fischer. Cf. Pierre Marie et Jean Clunet, *Bulletin de l'Association française pour l'étude du cancer*, t. II, p. 146, 17 mai 1909.

chez des malades soumis à des irradiations répétées pour tumeurs profondes, sous-cutanées.

C'est ainsi que dans l'observation V (p. 183), nous voyons lors de la quatrième biopsie, pratiquée un mois après le début du trai-

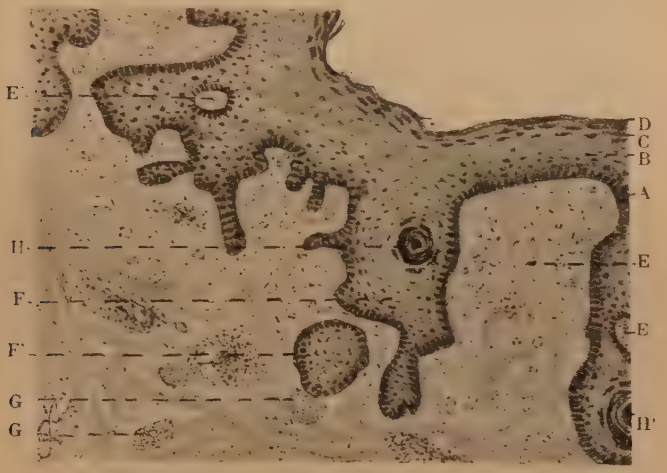


Fig. 29. — **Observation V** : Branchiome malin du cou : 4e biopsie superficielle *un mois* après le début du traitement. La biopsie a été pratiquée en un point où la tumeur s'est entièrement affaissée; radiodermite hyperplasique. (*Grossissement = 46 diamètres.*)

La préparation ne contient plus une seule cellule néoplasique. L'épiderme est hyperplasié dans toutes ses couches. Les phanères : glandes sébacées et poils ont subi une métaplasie presque complète. Dans l'épaisseur des travées épithéliales apparaissent de véritables globes épidermiques. Le derme ne présente pas de réaction inflammatoire.

A, Couche basale de l'épiderme ; B, Corps muqueux de Malpighi : — C, Couche épaissie de cellules à éléidine. — D, Revêtement corné : — E, Papille hypertrophiée; — E', Papille coupée obliquement; — F, poil et glande sébacée en métaplasie; — F', Glande en métaplasie dans laquelle persistent quelques cellules sébacées; — G, Fragments de glandes sébacées non modifiées; — H et H', Globes épidermiques, entourés d'une couche de cellules leuses.

tement, non seulement une métaplasie presque complète des phanères, mais encore l'apparition des globes cornés typiques, avec couche granuleuse dans leur épaisseur (cf. fig. 29).

Au moment de l'autopsie, six mois après le début du traite-

FIG. 30. — **Observation V** : Radiodermite hyperplasique développée à la périphérie des téguments recouvrant un branchiome malin du cou irradié pendant *six mois* (125 H en 13 séances). Pièce d'autopsie (*Grossissement = 45 diamètres*).

La préparation est orientée d'une manière perpendiculaire à la surface cutanée. Le grand nombre de coupes obliques de papilles dermiques est dû à la structure papillomateuse. L'épiderme est très épaissi dans toutes ses couches, particulièrement dans la couche granuleuse. Il renferme des perles cornées typiques avec zone périphérique formée de cellules à éléïdine. Malgré la prolifération des prolongements interpapillaires, et le grand nombre de globes épidermiques, le tissu épithélial ne franchit nulle part la basale pour envahir et détruire le derme; il s'agit d'hyperplasie papillomateuse, et non de tumeur maligne.

Les éléments de la tumeur branchiale profonde, qui avait nécessité la radiothérapie, ont depuis longtemps disparu du derme sous l'action du traitement. On n'en rencontre en ce point, qu'à plus de trois centimètres de profondeur.

A, Couche basale de l'épiderme; — B, Corps muqueux de Malpighi; —

ment, l'état de la peau diffère beaucoup suivant les régions considérées : tandis que les zones périphériques présentent une radiodermite chronique hyperplasique encore plus accentuée que lors de la quatrième biopsie, sans qu'il y ait pour cela le moindre envahissement destructif qui puisse faire songer à un néoplasme (cf. fig. 30) les zones centrales du voisinage de l'ulcération sont atteintes de radiodermite chronique atrophique presque aussi prononcée que celle de la figure 22 (cf. fig. 31).

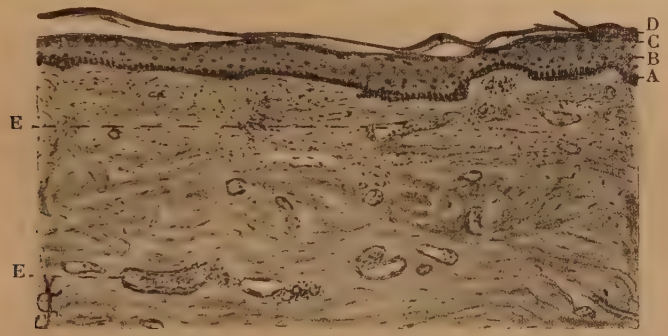


Fig. 31. — **Observation V** : Même cas que figures 29 et 30. Pièce d'autopsie prélevée *6 mois* après le début du traitement en un point où la tumeur a entièrement disparu : radiodermite atrophique (*Grossissement = 46 diamètres*).

La préparation ne contient plus une seule cellule néoplasique. L'épiderme est atrophié dans toutes ses couches. Non seulement les phanères, mais encore les papilles ont complètement disparu. Le derme riche en capillaires à parois normales, ne présente pas de lésions inflammatoires.

A, Couche basale de l'épithélium malpighien ; — B, Corps muqueux ; — C, Couche de cellules à éléidine réduite à une seule assise ; — D, Revêtement corné ; — E, Capillaires du derme.

— Dans une seconde série de recherches nous avons tenté de

Suite de la légende de la figure 30.

C, Couche granuleuse épaissie ; — D, Revêtement corné très épaissi ; — E, Papille hypertrophiée ; — E′, Papilles coupées obliquement ; — F, Globe épidermiques typiques entourés de plusieurs assises de cellules à éléidine, situé dans l'épaisseur du corps muqueux ; — F′, Globe épidermique de même structure, au voisinage de la surface ; — F″, Globes épidermiques métatypiques.

nous rapprocher des conditions qui semblent avoir été réalisées par ceux de nos malheureux confrères qui ont été victimes de leur imprudence en radiologie : nous avons provoqué chez des rats blancs une radiodermite destructive ulcéreuse ; puis, dès que l'ulcération était sur le point de se cicatriser, nous faisions une irradiation nouvelle. Nous avons ainsi obtenu au bout de cinq mois, après plusieurs tendances spontanées vers la guérison, immédiatement entravées par une nouvelle séance, des ulcérations roentgéniennes assez graves pour que mises, désormais à l'abri de toute irradiation, elles se soient maintenues sans aucune tendance à la réparation pendant neuf mois.

Nous avons depuis répété l'expérience sur plusieurs lots d'animaux, mais nous ne voulons retenir ici que les résultats fournis par la première série, parce qu'ils portent sur une observation de plus de dix-huit mois, et sont seuls comparables aux faits de la clinique humaine.

On pourrait objecter que ce n'est pas au bout de dix-huit mois, mais au bout de huit à dix ans de pratique imprudente, que l'on a vu survenir la plupart des cancroïdes des radiologues. Le fait est exact, mais nous ferons remarquer que dans les premiers mois de radiodermite ulcéreuse et de cicatrisation alternées, nous avons employé des doses énormes : 220 *H* de rayons n° 2 à 4 non filtrés, étroitement localisés sur la peau de la région fessière. La quantité de rayons absorbés à chaque séance par les téguments a pu peut-être compenser la multiplicité des applications.

Quoi qu'il en soit, sur 4 rats ainsi traités, deux sont morts : le premier quatre mois, le second six mois après la dernière séance de rayons ; un troisième est encore vivant quinze mois après la dernière séance, et porte sur la croupe une ulcération torpide ; le quatrième 9 mois après la dernière séance, a vu se développer sur son ulcération roentgénienne une tumeur, qui a récidivé après ablation chirurgicale, et a amené la mort de l'animal au bout de six semaines.

Comme c'est, croyons-nous, le premier fait rigoureusement

observé de tumeur maligne développée sur une radiodermite expérimentale, nous rapporterons les détails de l'observation :

Tumeur XVIII

Sarcome développé sur une radiodermite ulcéreuse chronique expérimentale.

Observation :

L'animal, un jeune rat mâle de six mois, né dans notre élevage, reçoit le 14 novembre 1908 30 *H* de rayons mous (nos 2 à 4 du radiochromomètre de Benoît) non filtrés, sur la racine de la queue et la fesse gauche. Toutes les séances ultérieures sont caractérisées par une localisation rigoureusement identique et par une même qualité de rayons.

Le 1er décembre, les poils commencent à tomber au niveau de la zone irradiée, la peau ne présente aucune autre réaction.

Le 5 décembre, la *dépilation* est complète ; 15 *H*.

Le 11 décembre, apparition d'une *phlyctène* au centre de la région irradiée *qui s'ulcère* le lendemain.

Le 19 décembre, l'ulcération est en voie de cicatrisation.

Le 24 décembre, la *cicatrisation* est complète ; 30 *H*.

Le 11 janvier 1909, la cicatrice est rouge vernissée : on voit des télangiectasies superficielles.

Le 16 janvier, 15 *H*.

Le 20 janvier, 2e *ulcération* sur cicatrice.

Le 30 janvier, la petite plaie *s'épidermise à nouveau* ; 10 *H*.

Le 6 février, 30 *H*.

Le 13 février, 3e *ulcération*, cette fois un peu plus profonde et qui se recouvre rapidement d'une croûte.

Le 6 mars, la *cicatrisation* est à nouveau presque complète ; 30 *H*.

Le 13 mars, 25 *H*.

Le 20 mars, 4e *ulcération* beaucoup plus profonde recouverte d'une croûte épaisse. On donne cependant à nouveau 35 *H*, ce

FIG. 32. — **Tumeur XVIII**. Tumeur maligne développée sur une radiodermite expérimentale chez le rat blanc (Vue postérieure). *2/3 grandeur naturelle.*

L'animal parfaitement sain au début de l'expérience, a reçu sur la racine de la queue et la fesse gauche 220 *H* en 9 séances espacées pendant cinq mois, avec trois alternatives d'ulcération et de cicatrisation au centre de la région irradiée. La queue se détache spontanément par gangrène sèche six mois après la cessation de toute irradiation. Neuf mois après cette cessation, quatrième début de cicatrisation. A ce moment la tumeur commence à se développer. Opérée un mois plus tard, elle récidive quinze jours après l'intervention et amène la mort au bout d'un mois.

La figure représente le rat vu de dos au moment de l'autopsie.

A, Surface exulcérée de la tumeur recouverte d'une croûte brune : — B, Tranche médiane totale prélevée pour l'examen histologique : — C, Zone cutanée périphérique radiodermite hyperplasique) : — D, Moignon d'amputation spontanée de la queue.

FIG. 33. — **Tumeur XVIII.** Tumeur maligne développée sur une radiodermite expérimentale chez le rat blanc (Vue antérieure). *2/3 grandeur naturelle.*

A, Surface exulcérée de la tumeur, recouverte d'une croûte brune ; — A'. Surface de la tumeur recouverte d'épiderme (radiodermite atrophique) ; — B, Tranche médiane totale prélevée pour l'examen histologique : — C. Zone cutanée périphérique (radiodermite hyperplasique) ; — D, Moignon d'amputation spontanée de la queue ; — E, Fongosités néoplasiques ayant envahi et détruit toute l'épaisseur des muscles de la cuisse ; — F. Paroi abdominale infiltrée par le néoplasme.

qui fait un total de 220 *H* en 9 séances espacées pendant cinq mois, avec trois alternatives d'ulcération et de cicatrisation, au centre de la région irradiée.

A partir de ce moment, l'animal est soustrait à toute irradiation. L'ulcération progresse lentement et à la fin de juin elle s'étend à toute la fesse gauche et à la racine de la queue. Elle est très douloureuse au toucher, et se recouvre de croûtes brunâtres ; elle ne présente à aucun moment de suppuration. Au mois de septembre 1909, on commence à voir des phénomènes de gangrène sèche se produire du côté de la queue. Au début d'octobre, la queue est complètement mortifiée, mais elle reste adhérente et ne tombe spontanément que le 25 octobre.

Au début de décembre, l'ulcération paraît moins étendue, les croûtes qui la recouvrent sont moins épaisses.

Le 15 décembre, on note une tendance manifeste à une quatrième cicatrisation.

Le 22 décembre, cette tendance est plus manifeste encore, la surface ulcérée n'a plus que la dimension d'une pièce d'un franc, mais en même temps elle paraît légèrement surélevée: elle semble reposer sur une base indurée ; c'est la première manifestation visible à l'œil nu du *développement néoplasique*.

Le 3 janvier 1910, il y a manifestement tumeur dure, adhérente à la peau et aux muscles de la fesse, atteignant le volume d'une noix.

Le 7 janvier *ablation chirurgicale* large de la tumeur : on dépasse à la superficie la zone indurée perceptible à la palpation, et dans la profondeur on taille en plein muscle de manière à dépasser la région néoplasique.

Malgré l'étendue de l'intervention, la *récidive* locale est des plus rapide.

Dès le 20 janvier, on sent une induration dans la cicatrice opératoire, et le 31 la tumeur est devenue plus volumineuse qu'avant l'opération.

Dès lors elle croît rapidement. Le 5 février elle atteint le volume d'une petite mandarine, et l'animal succombe le 15 fé-

vrier 1910, sept semaines après le début macroscopique du développement du néoplasme.

Autopsie :

A l'autopsie on trouve une infiltration de toute la fesse par un tissu dur, blanc grisâtre, homogène, sans aucune tendance à la dégénération sauf à la surface sur une profondeur de 3/4 millimètres au-dessous de l'ulcération centrale.

L'examen le plus minutieux des viscères n'a permis de trouver aucune métastase.

Tentative de greffe :

On avait prélevé le 7 janvier un fragment de la pièce opératoire pour l'examen histologique : le reste de la pièce finement divisé, avait été greffé sous la peau de six jeunes rats, et de deux rats adultes. Sur ces huit animaux, sept ne présentèrent qu'une réaction locale insignifiante apparue au bout de cinq jours, et disparue au bout de quinze ; le huitième au contraire, un jeune mâle de 4 mois présenta au point où fut pratiqué la greffe un nodule induré qui grossit lentement, et atteignit au début de mars le volume d'une petite noix. A partir de ce moment, la tumeur diminue petit à petit : trois mois et demi après la greffe, on ne peut plus la sentir que comme un grain de chènevis sous-cutané ; la régression est complète le 5 mai.

Étude histologique :

Pièce opératoire. — Les coupes de la tumeur prélevée lors de l'opération chirurgicale montrent un néoplasme homogène, formé d'éléments conjonctifs monstrueux.

A la superficie, au niveau de l'ulcération on trouve des hémorragies et même une couche de fibrine recouvrant la surface du néoplasme. Sur une profondeur de 2 à 3 millimètres on voit nombre de cellules nécrosées et une abondance de leucocytes mono

et surtout polynucléaires, témoins d'une infection secondaire (1).

FIG. 34. — **Tumeur XVIII.** Tumeur maligne développée sur une radiodermite expérimentale chez le rat blanc. (Pièce opératoire.) (*Grossissement = 440 diamètres.*)

Sarcome à cellules polymorphes : Fibroblastes, cellules étoilées, cellules à noyaux bourgeonnants, plasmodes à noyaux multiples distincts, à protoplasma basophile. Ces divers éléments ne secrètent que de rares et très grêles fibrilles de collagène ; ils sont anastomosés par de fins prolongements chromoplasmiques à travers un hyaloplasme abondant (aspect œdémateux) ; ils délimitent par place des cavités sanguines (vaisseaux néoplasiques).

A et A' Cellules à noyaux géants et bourgeonnants ; — A'' Cellule à noyau bourgeonnant limitant immédiatement une cavité sanguine ; — A''' Plasmodes à noyaux multiples distincts, à protoplasma basophile ; — B, Vaisseau sarcomateux contenant des hématies ; — C, Prolongements chromoplasmiques intercellulaires formant des mailles à contenu hysloplasmique ; — D, Fibres musculaires striées, vestiges des muscles de la cuisse envahis et détruits par le sarcome.

Au-dessous de la mince zone superficielle que nous venons

(1) *L'examen bactériologique* de la tumeur a d'ailleurs été pratiqué pendant la vie de l'animal par notre ami GOUGEROT, qui a pu isoler un coccus très voisin de staphylocoque blanc, et un petit bacille court aérobie immobile, qu'il n'a pu déterminer. Malgré plusieurs tentatives, il n'a pas rencontré d'autres formes microbiennes, et fait à noter, il n'est parvenu à isoler de la tumeur aucune levure ni aucun champignon. Les huit rats greffés avec la tumeur sont actuellement en parfaite santé, et n'ont à aucun moment présenté de phénomènes infectieux.

de décrire la tumeur paraît parfaitement homogène et ne présente aucune des réactions habituelles de l'inflammation : pas de

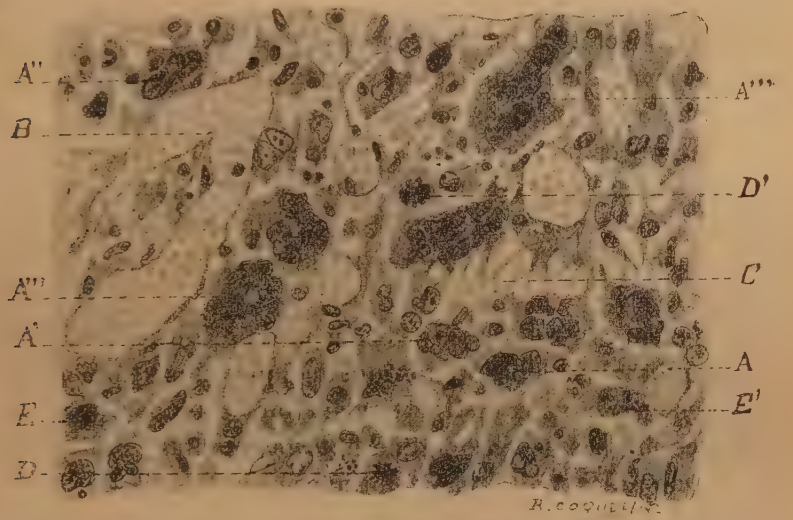


Fig. 35. — *Sarcome de la souris* (*A*^{172} *Souris 15*) *après radiothérapie : Superficie de la tumeur 16 jours après la greffe, 6 jours après 30 H non filtrés, en une seule séance* (**Grossissement = 440 diamètres.**)

L'animal est sacrifié avec une tumeur non ulcérée aussi grosse que celle des témoins non irradiés, et ayant elle aussi envahi les muscles pariétaux.

Sarcome à cellules polymorphes, où l'on voit, au milieu d'éléments à noyaux géants et de karyokinèses, de très nombreux noyaux bourgeonnants, et de vastes plasmodes basophiles à noyaux multiples et distincts. Les vaisseaux sont limités par les éléments néoplasiques, sans aucun vestige de paroi différenciée. L'hyaloplasme fondamental est très abondant, les prolongements chromoplasmiques intercellulaires dessinent un réseau qui l'enserre dans ses mailles.

A, A', A'', Noyaux bourgeonnants chromophiles; — A''' Plasmodes basophiles à noyaux multiples distincts; — B, Vaisseaux sarcomateux limités par les cellules néoplasiques, contenant des hématies et un mononucléaire. — C, Prolongements chromoplasmiques intercellulaires formant des mailles à contenu hyaloplasmique; — D et D', Karyokinèses; — E, Cellule avec noyau pycnotique et protoplasma acidophile; — E', Cellule avec noyau en karyorrhexis et protoplasma acidophile.

congestion, ni de diapédèse, pas d'exsudation fibrineuse, pas de phagocytose.

Le néoplasme est entièrement formé d'éléments conjonctifs

de taille très inégale et de morphologie variée : la plupart fusiformes ou étoilés poussent des prolongements anastomotiques. Leur noyau est volumineux, leur protoplasma basophile et abondant ; ils ne sécrètent que de rares et très fines fibrilles de collagène que seule peut mettre en évidence une coloration bien réussie par la méthode de Van Gieson.

Ce sont des cellules conjonctives fixes, des fibroblastes, mais des fibroblastes néoplasiques, comme en témoignent leur morphologie embryonnaire et surtout la multiplicité des formes de division cellulaire : karyokinèses typiques et atypiques, noyaux bourgeonnants.

Étroitement intriqués avec ces éléments, on voit de vastes plasmodes à protoplasma basophile dont quelques-uns semblent bien avoir plusieurs noyaux distincts, mais dont la plupart possèdent d'énormes masses de chromatine bourgeonnantes, multilobées, très chromophiles, mais non pycnotiques.

Fibroblastes et plasmodes unis par leurs prolongements, sont séparés par un hyaloplasme abondant qui ne prend pas les colorants et donne au tissu un aspect œdémateux qui contraste avec la dureté que nous avions constatée à l'examen macroscopique. La tumeur contient peu de vaisseaux, mais ces vaisseaux n'ont pas de parois propres et sont limités par les cellules néoplasiques elles-mêmes.

Dans la profondeur, on trouve quelques fibres musculaires striées, entourées de toute part par des éléments conjonctifs monstrueux ; ces fibres en voie de dégénérescence, témoignent de l'envahissement destructif du muscle sous-jacent par le néoplasme.

Il s'agit donc bien d'une tumeur maligne formée d'éléments conjonctifs monstrueux, d'un sarcome édifiant ses propres vaisseaux, mais le type de ce sarcome apparaît comme assez particulier, et ne rentrant pas dans les catégories habituelles.

Pièce d'autopsie. — A la mort de l'animal, nous avons prélevé une tranche intéressant la totalité de la tumeur, et passant par son centre. Cette tranche a été incluse en un seul morceau dans la celloïdine, et nous avons pu en réussir des coupes totales.

Dans ces préparations qui mesurent 5 centimètres sur 3 on peut distinguer 3 zones :

Fig. 36. — **Tumeur XVIII.** Tumeur maligne développée sur une radiodermite expérimentale chez le rat blanc. (Récidive dans la cicatrice. Pièce d'autopsie : zone rappelant la structure de la pièce opératoire). *Grossissement = 440 diamètres.*

Sarcome à cellules polymorphes avec prédominance de cellules fusiformes. Les éléments à noyaux bourgeonnants et surtout les plasmodes basophiles à noyaux multiples distincts, sont moins nombreux que dans la pièce opératoire (cf. Fig. 34). Les travées hyaloplasmiques limitées par les mailles du chromoplasme anastomotique sont réduites. Les vaisseaux conservent leurs caractères néoplasiques. Toujours pas de sécrétion de fibres de collagène.

A, A′ et A″, Cellules à noyaux géants et bourgeonnants ; — A‴, Plasmode basophile à noyaux multiples distincts ; — B et B′, Vaisseaux sarcomateux contenant des hématies ; — C, Prolongements chromoplasmiques intercellulaires, formant des mailles à contenu hyaloplasmique ; — D, Cellules fusiformes (fibroblastes non différenciés).

Une zone superficielle infiltrée d'hémorragies, et de leucocytes témoins d'une infection secondaire.

Une zone moyenne qui présente à peu près la même structure que la tumeur primitive prélevée chirurgicalement, mais où

Fig. 37. — **Tumeur XVIII.** Tumeur maligne développée sur une radiodermite expérimentale chez le rat blanc. (Récidive dans la cicatrice. Pièce d'autopsie : structure que présente la tumeur dans la plus grande partie de sa masse). *Grossissement = 440 diamètres.*

Sarcome à cellules fusiformes ordonnées en tourbillons. La plupart des éléments présentent la structure des fibroblastes jeunes; ils sont anastomosés par de grêles prolongements chromoplasmiques, et sécrètent de très fines fibrilles de collagène fuchsinophile. Quelques cellules ont un noyau plus volumineux et irrégulier, mais ces images ne rappellent que de loin les noyaux géants et bourgeonnants des figures 34 et 36. Le hyaloplasme fondamental est très réduit. Les espaces vasculaires sont toujours limités par les éléments néoplasiques, et n'ont point de parois différenciées.

A, Cellule à noyau volumineux irrégulier ; — B, Vaisseau sarcomateux contenant des hématies ; — C, Cellules fusiformes coupées en long, parallèles entre elles, et disposées concentriquement autour du vaisseau ; — C', Cellules fusiformes coupées en travers, parallèles entre elles et disposées longitudinalement selon l'axe du vaisseau. Dans beaucoup de ces éléments la coupe intéresse le noyau (Pseudo-cellules rondes).

cependant les plasmodes sont un peu moins nombreux et volumineux (cf. fig. 36).

Une zone profonde de beaucoup la plus étendue, uniquement formée de fibroblastes disposés en tourbillons (cf. fig. 37). L'absence presque complète de collagène dans cette zone, le nombre de karyokinèses, le fait que les vaisseaux sont dépourvus de parois propre et que les tissus voisins, muscle et périoste, sont infiltrés par les éléments néoplasiques, montrent qu'il s'agit bien d'une tumeur maligne et non d'un fibrome ; mais le type histologique se rapproche cette fois du sarcome fuso-cellulaire banal du tissu conjonctif, la tumeur spontanée la plus fréquente du rat.

De cette observation ressortent les faits suivants :

1° La tumeur cutanée que nous venons de décrire est une tumeur maligne; 2° il y a une relation entre le développement de cette tumeur et la radiodermite chronique entretenue au point précis ou cette tumeur s'est développée.

— 1° *On peut affirmer qu'il s'agit d'une tumeur*, et non d'une réaction hyperplasique inflammatoire, à cause de l'absence des réactions histologiques de l'inflammation, sauf au niveau de la zone tout à fait superficielle, au voisinage même de l'ulcération. Les proliférations inflammatoires, qui peuvent donner naissance à des masses volumineuses sont assez faciles à provoquer chez le rat ; mais elles ont une structure nodulaire qui fait complètement défaut dans la tumeur XVIII. Dans les mycoses par exemple, et surtout dans les infections produites par les levures, on peut bien voir des grosseurs plus volumineuses encore, mais la majeure partie de la masse est formée par les parasites eux-mêmes, et non par les tissus de l'animal qui ne font qu'encapsuler les parasites. Or, ni l'examen histologique, ni les recherches bactériologiques ne nous ont permis de déceler de parasites dans la profondeur de la tumeur XVIII : la masse est formée par du tissu conjonctif pathologique.

La tumeur présente les caractères de la malignité : monstruosité cellulaire, prolifération intense et atypique, envahissement destructif des tissus sains voisins, récidive après ablation

chirurgicale macroscopiquement radicale. Il ne manque à ce tableau pour être complet que les métastases à distance; mais l'on sait que nombre de tumeurs malignes humaines et animales amènent la mort du sujet sur lequel elles se développent avant d'avoir produit la moindre métastase.

Nous regrettons l'échec de notre tentative de greffe, mais il n'y a point là d'argument contre la malignité de la tumeur. On sait maintenant par l'expérience de nombreux laboratoires que chez la souris par exemple, on n'arrive point à conserver par la greffe plus de 10 à 12 p. 100 parmi les tumeurs malignes spontanées.

2° *Les relations entre la tumeur et l'ulcère de Rœntgen sur lequel elle s'est développée* méritent d'être discutées.

On pourrait invoquer *le hasard* pur et simple: le sarcome cutané étant la tumeur spontanée la plus fréquente du rat, il n'y aurait que coïncidence entre le développement de la tumeur et la radiodermite provoquée. Nous ferons remarquer que la coïncidence est bien particulière, puisque sur plus d'une centaine d'animaux observés, le seul sur lequel se soit développé une tumeur maligne est un rat soumis pendant de longs mois à des irradiations massives, et que le néoplasme a eu pour point de départ le point précis, déterminé à l'avance où nous voulions le voir apparaître.

Bien plus, la structure de la tumeur n'est pas identique à celle que l'on observe communément dans les cancers spontanés du rat: par le grand nombre de plasmodes à noyaux géants, par les monstruosités cellulaires innombrables qu'elle renferme, elle se rapproche des images histologiques que nous avons observées dans les sarcomes irradiés.

Toute irradiation avait été interrompu depuis onze mois quand on a vu apparaître les premiers symptômes de néoplasme. Tout se passe comme si les cellules sarcomateuses conservaient héréditairement les altérations morphologiques conférées à plusieurs générations de leurs ancêtres par les irradiations successives.

Le hasard pur et simple d'ailleurs, a été invoqué également pour les cancroïdes digitaux des radiologues. Mais il paraît presque superflu de faire remarquer qu'il serait bien exraordinaire de rencontrer si fréquemment dans une profession qui entraîne trop souvent la radiodermite des doigts, un néoplasme tout à fait exceptionnel chez les autres hommes, s'il n'y avait pas un lien de causalité entre la radiodermite et la tumeur. Aussi bien avons-nous trouvé dans le cancroïde de l'observation XXVIII (p. 288), des monstruosités cellulaires très particulières, en tous points semblables à celles que nous avons décrites dans les cancers malpighiens traités par les rayons X. Malgré l'absence de renseignements cliniques précis, nous croyons savoir que le confrère en question avait abandonné la radiologie deux ou trois mois avant l'intervention chirurgicale. La similitude entre l'image histologique que présentait sa tumeur et celle que fournit les cancers malpighiens traités doit avoir sans doute une explication analogue à celle que nous venons de proposer à propos de notre sarcome du rat.

Si l'on admet, comme la chose nous paraît démontrée qu'il y a un lien de dépendance entre le développement de la tumeur maligne et l'ulcère de Rœntgen, on peut se demander quel est ce lien :

— *Les rayons X provoquent-ils le développement du néoplasme par une action biologique spécifique? Ou seulement d'une manière indirecte par l'ulcération chronique infectée qu'ils ont déterminée*?

En faveur de cette dernière manière de voir, on a invoqué à propos des cas humains la contagion du cancer. Les radiologues ayant souvent à traiter des cancéreux pourraient contracter à leur contact le *virus* néoplasique qui se grefferait sur l'ulcération cutanée produite par les rayons. L'irradiation jouerait dans cette hypothèse le même rôle que les épis barbelés que l'on mélange au foin souillé de culture charbonneuse lorqu'on veut infecter les herbivores par la voie digestive.

Nous répondrons que la théorie parasitaire du cancer est encore à l'état d'hypothèse ; que nous ne connaissons pas jusqu'ici de fait de contage scientifiquement établi ; et que de toutes manières, l'argument ne saurait convenir à notre cas expérimental, puisque d'une part, nous n'avons jamais eu de tumeur de rat au laboratoire, en dehors de celle que nous venons d'étudier ; et que d'autre part, de l'avis de tous les expérimentateurs, en se plaçant dans les conditions les plus favorables à la greffe, on ne peut réussir de passages d'une espèce animale à l'autre : de la souris au rat par exemple.

Mais point n'est besoin d'invoquer la contagion. On sait que les irritations chroniques simples entretenant en une région déterminée, une ulcération exposée aux infections banales sont souvent le siège du développement des cancers. C'est ainsi que les porteurs de brasiers du Kashmir font fréquemment des épithéliomas de la paroi abdominale exposée aux brûlures quotidiennes par les charbons incandescents (1) ; que les fumeurs syphilitiques en Europe, les chiqueuses de Bétel syphilitiques à Ceylan (2), ont avec une particulière fréquence des cancers de la bouche ; que les ulcères de l'estomac sont souvent le point de départ de néoplasmes de cet organe (3) : les exemples de ce genre se multiplient chaque jour, à mesure que l'attention est davantage attirée sur les conditions étiologiques du développement des tumeurs malignes. Les ulcérations produites par les rayons X ne seraient-elles souvent le point de départ de tumeurs malignes, que parce que ces ulcérations ont une évolution particulièrement torpide : l'irritation chronique entretenue par les

(1) Rene, Decade of tumour surgery in Kashmir Mission hospital, *Indian Medical gazette*, 1902.

(2) A. J. Chalmerys et Perry cités par Bashford, *Third scientific report*, p. 19, London, 1908.

(3) Menetrier, Des rapports des adénomes avec l'ulcère simple et le cancer de l'estomac et du duodénum. De l'origine irritative du cancer. *XIII^e Congrès International de médecine.* Section de pathologie générale, Paris, 1900.

— Menetrier et Clunet, Du Polyadénome gastrique à centre fibreux et de son évolution cancéreuse, *Bull. de la Soc. méd. des hôp.*, 1907 ; et *Tribune médicale.* 11 mai 1907.

infections secondaires banales, serait-elle ici encore le véritable facteur étiologique ?

Nous ne nous croyons pas en droit à l'heure actuelle de rejeter complètement cette manière de voir. Cependant certains faits plaident en faveur d'une action plus spécifique des rayons X dans la genèse du cancer.

A la périphérie des ulcères de Rœntgen chez les animaux témoins de notre rat néoplasique, nous avons trouvé plusieurs mois après la dernière irradiation un état papillomateux de la peau, avec épaississement de l'épiderme, disparition des phanères, et formation de globes épidermiques en tous points semblables aux radiodermites hyperplasiques aseptiques décrites par Darier, Menetrier, Rowntree et reproduites par nous-mêmes.

C'est également la même image histologique que nous avons rencontrée à la périphérie du cancroïde des radiographes que nous avons étudié. Il est difficile de ne pas admettre qu'il y ait un rapport entre ces hyperplasies et le développement des néoplasmes ; et pourtant on peut les obtenir sans la moindre ulcération, partant sans le moindre phénomène inflammatoire.

Enfin dans le cancroïde humain, comme dans le sarcome du rat, les monstruosités cellulaires des tumeurs développées sur les ulcères de Rœntgen, sont si particulières, et ressemblent tellement aux altérations produites par les rayons X sur les tumeurs de même type soumises à la radiothérapie, qu'elles semblent marquer la trace de l'action spécifique de ces rayons.

— On pourrait se demander *pourquoi les conditions extérieures paraissant les mêmes nous n'avons vu se développer de tumeurs malignes que chez un seul de nos animaux ?*

Nous répondrons que des expériences du genre de celles que nous avons entreprises sont de fort longue durée, et que sans doute seule la première série se trouve dans les conditions de temps voulues. D'autre part, pour obtenir des localisations exactes, il faut une technique minutieuse, et nous n'avons pu traiter que quatre animaux à la fois dans chaque série.

Sur les trois témoins, deux sont morts d'une manière précoce, un seul survit et ne présente qu'une ulcération torpide sans tendance à la cicatrisation. Nous continuons à l'observer avec soin : peut-être verrons-nous se développer une tumeur, la chose est loin d'être certaine même si l'animal survit longtemps. Le facteur individuel doit être fort important, et nous connaissons heureusement tous, des radiologues depuis longtemps porteurs de radiodermites graves, sur lesquelles ne se sont jamais développées de tumeurs.

— *Tous les cancers de radiologues jusqu'ici examinés étaient des épithéliomas, les réactions histologiques des radiodermites hypertrophiques expérimentales sont des réactions épidermiques ; il semble étrange à priori que la tumeur maligne développée chez notre rat sur une radiodermite expérimentale soit une tumeur maligne conjonctive, un sarcome.*

Nous ne pouvons expliquer le fait, mais ferons simplement remarquer que si le cancroïde est de beaucoup la tumeur maligne spontanée de la peau la plus fréquente chez l'homme, le sarcome fuso-cellulaire est de beaucoup la tumeur maligne spontanée de la peau la plus fréquente chez le rat.

Nous ne connaissons pas assez les réactions pathologiques de la peau de cet animal pour savoir si notre cas est une exception ou si au contraire d'une façon générale le derme du rat ne réagit pas, dans les conditions ou chez l'homme on voit des modifications épidermiques.

Aussi bien dans une radiodermite chronique tous les éléments de la peau sont-ils touchés ; et nous savons qu'avec le radium dont l'action biologique paraît presque identique à celle des rayons X, Dominici a produit sur la peau d'animaux sains des modifications du derme (régression embryonnaire, hyperplasie et multiplication des fibroblastes) qu'il compare lui-même au sarcome. Il n'a pas encore toutefois obtenu, à notre connaissance du moins, de néoplasies malignes proprement dites.

*
* *

Les rayons X n'ont donc pas seulement une action destructive sur les cellules vivantes, une action abiotique :

Si nous considérons leur action immédiate, telle qu'on peut en observer les effets après une seule irradiation, on voit qu'à dose très faible, ils excitent la prolifération cellulaire (1); qu'à dose moyenne, ils provoquent la monstruosité.

(1) Cette action hyperplasique n'a pas encore été utilisée à notre connaissance en thérapeutique humaine. Nous avons récemment tenté de le faire dans un cas d'ulcération torpide non néoplasique de la jambe datant de *quarante* ans.

Obs. XXIX.

Ulcère chronique de jambe guéri par la radiothérapie.

Étude clinique :

Sch., homme vigoureux de 67 ans, concierge, entre à Bicêtre en janvier 1910 comme temporaire, parce qu'il est chassé de chez lui par les inondations. On remarque au niveau de la face externe de la jambe gauche (tiers inférieur et malléole externe) une ulcération serpigineuse à contours arrondis, mesurant environ 14 centimètres de haut et 6 à 8 de large. Le fond est sanieux, recouvert de fausses membranes grisâtres, laissant écouler un pus mal odorant.

Le malade raconte qu'il n'attache aucune importance à cette ulcération, car elle daterait de 1870, et n'aurait jamais été fermée depuis, malgré de nombreuses tentatives médicales et chirurgicales (résection de la saphène), tant en ville qu'à l'hôpital; elle ne l'empêche d'ailleurs pas de vaquer à ses occupations et ne le gêne que par son odeur, et parce qu'elle tache ses pantalons.

Malgré une réaction de Wassermann nettement négative, on traite le malade pendant un mois par le repos absolu au lit, les pansements quotidiens au vin aromatique, trois séries de dix frictions à l'onguent napolitain, et 3 grammes d'iodure par jour. Le 20 février la plaie sent moins mauvais, mais ses contours soigneusement décalqués ne présentent aucune modification. Elle est aussi creuse qu'à l'entrée. On cesse désormais tout traitement.

On pratique alors une *large biopsie* intéressant à la fois le bourrelet et le fond de l'ulcération.

Examen histologique :

L'examen histologique montre un épiderme légèrement papillomateux au voisinage de l'ulcération. Au niveau de l'ulcération, sous une couche de pus et de tissu de granulome on voit d'énormes bandes scléreuses enfermant dans leurs intervalles de petits nodules d'inflammation banale. Aucun élément néoplasique.

Radiothérapie :

Le 1er mars, 1re *séance* 5 *H* avant le filtre. — Rayons filtrés 1 millimètre d'aluminium; spintermètre 8 à 10 centimètres; ampoule Grisson; 2 milliam-

Si nous considérons leur action tardive sur la peau saine, après un grand nombre d'irradiations faibles insuffisantes pour provoquer l'ulcération de Rœntgen, nous constatons des phénomènes d'hyperplasie et de métaplasie avec état papillomateux et formation de globes cornés.

Après un grand nombre d'irradiations qui ont déterminé un ulcère de Rœntgen, nous trouvons à la périphérie de l'ulcère des formations analogues. Au centre même on voit parfois se développer chez l'homme des tumeurs cutanées malignes qui présentent la structure des cancroïdes.

Nous avons pu expérimentalement chez le rat blanc provoquer dans ces conditions le développement d'une tumeur cutanée

pères; 6 minutes à 12 centimètres. Au moment de la 1re séance, la plaie est semblable à ce qu'elle était le 20 février, mais elle suppure davantage (interruption des pansements).

Le 8 mars, 2e *séance* 5 *H* avant le filtre. (T = 10 *H*) — Rayons filtrés 1 millimètre et demi d'aluminium; spintermètre 8 à 10 centimètres; ampoule Grisson; 2 milliampères; 6 minutes à 12 centimètres.

Trois jours après la première séance la plaie a déjà commencé à s'assécher, elle ne présente plus maintenant que des débris de fausse membrane qui ont l'air de croûtes.

Le 15 mars, 3e *séance* 5 *H* avant le filtre. (T = 15 *H*) — Rayons filtrés 1 millimètre d'aluminium; spintermètre 8 à 10 centimètre; ampoule Grisson; 2 milliampères; 9 minutes à 12 centimètres.

La plaie est complètement détergée, le fond semble bourgeonner, la surface ulcérée a diminué comme on peut s'en rendre compte par les calques antérieurs au traitement.

Le 22 mars, 4e *séance* 5 *H* avant le filtre. (T = 20 *H*) — Rayons filtrés 2 millimètres d'aluminium; spintermètre 8 à 10 centimètres; ampoule Grisson; 2 milliampères; 6 minutes à 12 centimètres.

La plaie bourgeonnante est beaucoup moins creuse, moins large et ne suinte presque plus.

Il est remarquable que pendant et après la radiothérapie nous avons cessé tout autre traitement, même les pansements locaux, et que le malade se promenait dans les cours toute la journée. Cependant le 4 avril la plaie n'a plus que le diamètre d'une pièce de 2 francs. Le 15 avril la cicatrice est parfaite. La guérison complète se maintient le 15 mai.

Nous ne pouvons rien conclure d'un fait unique, et l'on pourrait nous objecter qu'il s'agissait peut-être d'un ulcus rodens, et non d'un ulcère inflammatoire. La chose nous paraît peu vraisemblable étant donnée l'étendue de notre biopsie : 2 centimètres de long sur 1 de profondeur. En tout cas le résultat est encourageant et nous nous proposons de faire de nouvelles tentatives sur les ulcères de jambes de longue durée et rebelles à tout autre traitement.

maligne : sarcome fuso-cellulaire avec éléments monstrueux en abondance.

Sans qu'on puisse encore être affirmatif, et éliminer entièrement le rôle de l'inflammation chronique entretenue par les infections secondaires, il est vraisemblable que les phénomènes néoplasiques sont de même ordre que les phénomènes hyperplasiques, et comme eux, dérivent des perturbations apportées à la biologie cellulaire par les rayons X.

Vu :
Le Président de la Thèse,
PAUL SEGOND.

Vu :
Le Doyen,
LANDOUZY.

Vu et permis d'imprimer :
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,
LIARD.

TABLE DES TUMEURS (ANIMAUX)

I. — Tumeurs primitives.

Pages

Tumeur I Barbillon. *Cancroïde de la lèvre inférieure* 3

Tumeur II Chatte. *Épithélioma mammaire métatypique.* — Formation d'amas lymphoïdes à centres clairs dans le stroma . 4

Tumeur III Chienne. *Tumeur mixte de la mamelle* 5

Tumeur IV Chienne. *Tumeur mixte de la mamelle.* — Greffes sous-cutanées et intraveineuses. Réaction de défense des rameaux de l'artère pulmonaire au niveau de l'infarctus néoplasique 6

Tumeur V Souris. *Adénome mammaire.* — Tumeur bénigne, type morphologique de transition entre le tissu mammaire normal, et les tumeurs malignes du sein 10

Tumeur VI Souris. *Épithélioma mammaire kystique.* — Opéré, guéri. 11

Tumeur VII Souris. *Épithélioma mammaire acineux.* — Deux tumeurs spontanées. Ablation chirurgicale de la plus grosse. Absence de récidive locale, mais prolifération de la seconde tumeur, et développement d'un nouveau nodule néoplasique. Mort dans la cachexie 12

Tumeur VIII Souris. *Épithélioma mammaire acineux en partie nécrosé, grandes hémorragies.* — Mort opératoire. 13

Tumeur IX Souris. *Épithélioma mammaire métatypique.* — Nécrose légère. Ablation chirurgicale. Récidive en période de lactation. 14

Pages

Tumeur X Souris. *Épithélioma mammaire métatypique.* — Hémorragies. Ablation chirurgicale. Récidive en période de lactation. Métastases pulmonaires macroscopiques à l'autopsie 15

Absence d'immunité du fait de la lactation 153

Tumeur XI Souris. *Épithélioma mammaire métatypique.* — Prolifération pendant la période de lactation. 17

Absence d'immunité du fait de la lactation 154

Tumeur XII Souris. *Épithélioma mammaire métatypique.* — Trois tumeurs spontanées simultanées. 18

Tumeur XIII Souris. *Épithélioma mammaire atypique.* — Deux tumeurs spontanées simultanées. Opération de l'une d'elles. Récidive dans la cicatrice. Prolifération de la récidive et de la tumeur non opérée amenant la mort de l'animal. 20

Tumeur XIV Souris. *Épithélioma mammaire acineux et kystique à cellules claires.* — Origine sébacée possible d'une partie de la tumeur. 21

Tumeur XV Souris. *Adénome sébacé développé sur une greffe épidermique fortuite.* 23

Tumeur XVI Souris. *Épithélioma mammaire kystique apparu spontanément chez un animal immunisé par une greffe négative antérieure* 25

Tumeur XVII Souris. *Épithélioma mammaire acineux atypique avec grandes hémorragies, apparu spontanément chez un animal immunisé par une greffe négative antérieure* . . . 25

Tumeur XVIII. Rat. *Tumeur maligne développée sur une radiodermite ulcéreuse chronique expérimentale.* — L'animal a reçu 220 *H* en 9 séances espacées pendant 5 mois, avec trois alternatives d'ulcération et de cicatrisation du centre de la région irradiée. Au début d'une quatrième cicatrisation, se développe sur la radiodermite une tumeur, qui, opérée 1 mois plus tard, récidive 15 jours après l'intervention et amène la mort de l'animal au bout d'un mois. 297

Figures 32, 33, 34, 36 et 37.

II. — Tumeurs greffées en série.

Pages

Tumeur F. — Epithélioma mammaire métatypique.

Histoire clinique 26
Structure 32
Métastases et interventions chirurgicales 97
Lésions hématiques et viscérales 126
Immunité zoologique 142
Immunité conférée par l'état de lactation 150
Figures 9, 10, 11, 12, 13 et 14. *Tableau de la page* 143.

Tumeur E. — Chondrome dérivé d'un tératome abdominal.

Histoire clinique 33
Structure 41
Immunité zoologique 141
Immunité individuelle : régression et guérison spontanée 144
Absence d'immunité du fait de la lactation 151

Tumeur A. — Sarcome polymorphe dérivé du stroma d'un épithélioma mammaire atypique (sarcome Sieben d'Ehrlich).

Histoire de la **Tumeur A** pendant sa culture à Francfort 44
Histoire clinique de la **Tumeur A** sur souris françaises 46
Structure 51
Lésions hématiques et viscérales 127
Immunité zoologique 139
Immunité conférée par l'état de lactation 150
Action des rayons X 265
Figures 26 et 27.

Tumeur M. — Sarcome fuso-cellulaire dérivé du stroma d'un épithélioma mammaire kystique.

Histoire clinique des six premières générations 54
Étude histologique des pièces provenant des six premières générations : transformation d'un épithélioma mammaire typique en sarcome fuso-cellulaire 61

Pages

Résumé de l'histoire anatomo-clinique des 31 dernières générations 74
Discussion des particularités relevées au cours de l'étude de la **Tumeur M** 82
Lésions hématiques et viscérales 126
Immunité spontanée individuelle (Régression) 143
Immunité acquise pendant la lactation 151
Action des rayons X sur les premières générations épithéliales de la tumeur 251
FIGURES 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 et 8. *Tableau de la page 74.*

TABLE DES OBSERVATIONS (CAS HUMAINS)

Pages

Observation I. — Del. *Epithélioma végétant de la face traité par les rayons X.* — Mort de pneumonie du sommet 2 mois après le début du traitement. — Étude histologique de la tumeur par la méthode des biopsies successives et celle des coupes sériées 162

Observation II. — Chev. *Ulcus rodens des paupières traité par les rayons X.* — Hémorragie cérébrale. Interruption du traitement. Mort 2 mois plus tard avec des escarres sacrées. Étude histologique de la tumeur par la méthode des biopsies successives et celle des coupes sériées. 166

Observation III. — Lep. *Ulcus rodens du cou traité par les rayons X.* — Mort de broncho-pneumonie 5 mois après le début du traitement. Étude histologique de la tumeur par la méthode des biopsies successives, et celle des coupes sériées. 171

Observation IV. — Bal. *Epithélioma récidivé de la langue et du plancher de la bouche dont les zones accessibles ont été traitées par les rayons X.* — Mort d'hémorragie linguale 6 mois après le début du traitement. Étude histologique de la tumeur par la méthode des biopsies successives et celle des coupes sériées. 178

Observation V. — Hern. *Branchiome cervical ulcéré adhérent au corps thyroïde et à la colonne cervicale traité par les rayons X.* — Mort des progrès de sa tumeur (broncho-pneumonie terminale) 5 mois après le début du traitement. Étude

Pages

histologique de la tumeur par la méthode des biopsies successives, et celle des coupes sériées. 183

Observation VI. — Nic. *Epithélioma végétant de la face traitée par les rayons X.* — Guérison complète vérifiée par l'examen histologique et l'observation ultérieure 5 semaines après le début du traitement. Étude histologique de la tumeur par la méthode des biopsies successives. 190

Observation VII. — Guil. *Ulcus rodens du sillon naso-génien droit, traité par les rayons X.* — Guérison complète vérifiée par l'examen histologique et l'observation ultérieure 10 mois après le début du traitement. Étude histologique de la tumeur par la méthode des biopsies successives. 195

Observation VIII. — Bis. *Ulcus rodens du sillon naso-génien gauche traité par les rayons X.* — Guérison complète vérifiée par l'examen histologique et l'observation ultérieure six semaines après le début du traitement. Étude histologique de la tumeur par la méthode des biopsies successives. . . . 198

Observation IX. — Br. *Epithélioma végétant de la joue étendu à la muqueuse buccale, récidivé après trois opérations et deux fulgurations, dont les zones accessibles ont été traitées par les rayons X.* — Mort des progrès de sa tumeur 6 mois après le début, 3 mois après l'interruption du traitement. Étude histologique de la tumeur par la méthode des biopsies successives. 200

Observation X. — Car. *Ulcus rodens de la tempe droite traité par les rayons X.* — Cessation des hémorragies, et longue période d'involution du néoplasme après une seule séance de 15 heures. Nouvelle prolifération de la tumeur 7 mois après l'interruption du traitement. Examen histologique d'une biopsie pratiquée avant la radiothérapie 204

Observation XI. — Cart. *Epithélioma végétant de la lèvre inférieure et de la face interne de la joue droite, traité par les rayons X.* — Guérison vérifiée par l'examen histologique et l'observation ultérieure de la tumeur labiale, trois semaines après le début du traitement. — Prolifération de la tumeur génienne, le malade se refusant à toute radiothérapie intra-buccale. Etude histologique de la tumeur labiale par la méthode des biopsies successives 205

Pages

Observation XII. — Mos. *Epithélioma malpighien de la marge de l'anus, traité par les rayons X.* — Insuffisance de renseignements cliniques. — Étude histologique de deux biopsies pratiquées douze jours, et deux mois et demi après le début du traitement. 208

Observation XIII. — Mich. *Ulcus rodens de l'aisselle, traité par les rayons X.* — Mort subite par hémorragies surrénales 17 jours après une séance unique de 15 *H.* — Étude histologique de la tumeur par la méthode des coupes sériées. 209

Observation XIV. — Es. *Epithélioma végétant de la racine du nez, traité par les rayons X.* — Ablation chirurgicale 22 jours après une séance unique de 20 heures. Guérison vérifiée par l'observation clinique ultérieure. Étude histologique de la pièce opératoire par la méthode des coupes sériées . . 212

Observation XV. — Bo. *Epithélioma végétant de la tempe gauche, traité par les rayons X.* — Ablation chirurgicale quatre jours après une séance unique de six *H.* Étude histologique de la pièce opératoire par la méthode des coupes sériées. 213

Observation XVI. — Bar. *Epithélioma végétant de la tempe droite, traité par les rayons X.* — Ablation chirurgicale 11 jours après une séance unique de six *H.* Etude histologique de la pièce opératoire par la méthode des coupes sériées. 214

Observation XVII. — Is. *Epithélioma végétant de la joue gauche, traité par les rayons X.* — Ablation chirurgicale 3 mois après le début du traitement. Étude histologique de la pièce opératoire par la méthode des coupes sériées. . . . 215

Observation XVIII. — Ro. *Epithélioma végétant de la lèvre inférieure, traité par les rayons X.* — Ablation chirurgicale 13 jours après une séance unique de huit heures. Étude histologique de la pièce opératoire par la méthode des coupes sériées 216

Observation XIX. — Lec. *Epithélioma végétant de la lèvre inférieure deux fois opéré et récidivé, traité par les rayons X.* — Troisième ablation chirurgicale. Étude histologique de la pièce opératoire prélevée trois mois et demi après la cessa-

Pages

tion d'une radiothérapie intensive poursuivie pendant trois mois, par la méthode des coupes sériées. 217

Observation XX. — Dou. *Métastases cutanées multiples d'un épithélioma typique du sein, traitées par les rayons X.* — Mort dans la cachexie cancéreuse 2 mois après la cessation d'un traitement poursuivi pendant neuf mois. Étude histologique comparative de nodules traités et guéris en apparence, et des nodules non traités, par la méthode des coupes sériées. 228

Observation XXI. — Bé. *Epithélioma du sein traité par les rayons X.* — Ablation chirurgicale 3 mois après la cessation d'un traitement poursuivi pendant 5 mois. Étude histologique de la pièce opératoire par la méthode des coupes sériées. 244

Observation XXII. — Trou. *Épithélioma du sein traité par les rayons X.* — Biopsie superficielle prélevée trois mois après le début du traitement, huit jours après la dernière séance. Étude histologique de cette biopsie 246

Observation XXIII. — Lej. *Épithélioma du sein traité par les rayons X.* — Biopsie superficielle prélevée six mois après le début du traitement, dix jours après la dernière séance. Étude histologique de cette biopsie 248

Observation XXIV. — Cot. *Épithélioma du sein traité par les rayons X.* — Biopsie superficielle prélevée deux mois après le début du traitement, lors de la dernière séance. Étude histologique de cette biopsie. 249

Observation XXV. — Cat. *Sarcome à cellules rondes (lymphocytome atypique) de la peau du front, traité par les rayons X.* — Ablation chirurgicale trois jours après une séance unique de cinq heures. Étude histologique de la pièce opératoire par la méthode des coupes sériées. 260

Observation XXVI. — Bour. *Sarcome fuso-cellulaire (fibroblastome) de la peau de la jambe traité par les rayons X.* — Ablation chirurgicale deux mois après le début du traitement, cinq semaines après sans interruption. Étude histologique de la pièce opératoire par la méthode des coupes sériées. . . . 262

Observation XXVII. — Pi. *Épithélioma métatypique ulcéré du*

Pages

corps thyroïde traité par les rayons X. — Interruption momentanée des hémorragies par une séance unique de trois heures. Coup de fouet donné au développement du néoplasme par cette radiothérapie insuffisante. Mort dans la cachexie, vingt jours plus tard. Étude histologique du néoplasme à l'autopsie 286

Observation XXVIII. — X. *Cancroïde du doigt développé sur une radiodermite chronique ulcéreuse chez un radiologue.* — Apparition de la tumeur au bout de longues années de pratique radiologique. Amputation du doigt moins de trois mois après l'interruption de cette pratique. Étude histologique de la pièce opératoire par la méthode des coupes sériées 288

Observation XXIX. — Sch. *Ulcère chronique de jambe non néoplasique, traité par les rayons X.* — Ulcère occupant la face externe de la jambe et de la malléole, n'ayant jamais fermé depuis quarante ans, ni par le repos, ni par les topiques locaux, ni par le traitement chirurgical, ni par le mercure et l'iodure. Cicatrisation complète six semaines après une radiothérapie légère. . . . . en note 313

TABLE DES FIGURES

I° Variations morphologiques de la tumeur M : Figures 1 à 8.

Pages

Fig. 1. — Tumeur spontanée de la Souris **M**[1]. Pièce prélevée lors de la première opération. **Épithélioma mammaire typique avec formations kystiques.** (*Grossissement* = 41 *diamètres*). . . . 62

Fig. 2. — Tumeur spontanée de la Souris **M**[1]. Pièce prélevée lors de la première opération. Fort grossissement d'un point de la préparation représentée figure 1. (*Grossissement* = 240 *diamètres*. 63

Fig. 3. — **M**[2b] Souris 7. Tumeur non ulcérée extirpée chirurgicalement soixante-quatre jours après la greffe. **Épithélioma mammaire métatypique.** (*Grossissement* = 240 *diamètres*) 65

Fig. 4. — **M**[3] Souris 5. Tumeur non ulcérée. Animal sacrifié quatre mois après la greffe. **Tumeur mixte.** (*Grossissement* = 240 *diamètres*). 66

Fig. 5. — **M**[4] Souris 5. Tumeur non ulcérée. Animal sacrifié 32 jours après la greffe. **Tumeur mixte.** (*Grossissement* = 240 *diamètres*) 68

Fig. 6. — **M**[6] Souris 15. Tumeur non ulcérée ayant déjà infiltré toute l'épaisseur du pectoral. **Sarcome fuso-cellulaire** (*Grossissement* = 240 *diamètres*). 73

Tableau. — Indication de la structure des tumeurs de toutes les souris positives appartenant aux six premières générations de la tumeur **M**. 74

Pages

Fig. 7. — M^{24} Souris 10. Animal opéré douze jours après la greffe. Récidive dans la cicatrice 15 jours après l'opération. Autopsie un mois plus tard. **Métastases pulmonaires** visibles à l'œil nu, et présentant, comme la pièce opératoire et la récidive, la structure du sarcome fuso-cellulaire (*Grossissement* = 23 *diamètres*). 79

Fig. 8. — M^{24} Souris 10. Métastase pulmonaire. Pièce d'autopsie. Fort grossissement d'un point de la préparation représentée figure 7 (*Grossissement* = 240 *diamètres*). 80

II° Métastases viscérales et interventions chirurgicales dans la tumeur F. Figures 9 à 14.

Fig. 9. — Métastases pulmonaires microscopiques. Souris appartenant à la génération F^{20}. Mort spontanée après la greffe. **Pas d'intervention chirurgicale.** (*Grossissement* = 55 *diamètres*) 99

Fig. 10. — Branche de l'artère pulmonaire presque entièrement oblitérée par un nodule néoplasique, développé a l'intérieur du vaisseau. Fort grossissement d'un point de la préparation représentée figure 9. (*Grossissement* = 317 *diamètres*). 100

Fig. 11. — Métastase néoplasique microscopique développée dans le parenchyme pulmonaire. Fort grossissement d'un point de la préparation représentée figure 9 (*Grossissement* = 317 *diamètres*). 100

Fig 12. — Métastase pulmonaire visible a l'œil nu occupant tout le sommet du poumon gauche. Souris appartenant à la génération F^{8}; greffée le 10 novembre, **opérée radicalement** le 1er décembre, de la tumeur développée au point greffé; pas de récidive dans la cicatrice, mais développement d'un nodule néoplasique au point d'entrée de la pipette à partir du 19 décembre; mort le 28 février avec une énorme tumeur ulcérée; métastases microscopiques dans les deux poumons à l'autopsie (*Grossissement* = 13 *diamètres*) 112

Fig. 13. — Métastase hépatique visible a l'œil nu. Souris appartenant à la génération F^{12}; greffée le 9 février; **opérée radicalement** le 28 février de la tumeur développée au point

Pages

greffé; pas de récidive dans la cicatrice, mais développement d'un nodule néoplasique au point d'entrée de la pipette à partir du 10 mars; mort le 28 avril avec un grosse tumeur ulcérée; métastases microscopiques dans le foie et le poumon droit. (*Grossissement* = 96 *diamètres*) 114

Fig. 14. — Métastase rénale visible a l'œil nu, occupant tout le pôle supérieur du rein gauche, Souris appartenant à la génération F^{31}; greffée le 17 janvier; opérée radicalement le 28 janvier de la tumeur développée au point greffé; récidive linéaire dans toute la cicatrice le 14 février; mort le 25 mars avec une énorme tumeur ulcérée; métastases macroscopiques dans les deux poumons et le rein gauche. (*Grossissement* = 55 *diamètres*) 120

III° Action destructive des rayons X sur les épithéliomas malpighiens : Figures 15 à 19.

Fig. 15. — Observation I : Biopsie de la superficie de la tumeur avant radiothérapie. Épithélioma malpighien métatypique avec cellules dépourvues de prolongements exoplastiques; pas de formation de globes perlés; très rares figures de dyskératose. (*Grossissement* = 230 *diamètres*). 220

Fig. 16. — Observation I : Biopsie de la superficie de la tumeur quinze jours après le début de la radiothérapie effective. Augmentation de volume de toutes les parties des cellules néoplasiques, bourgeonnement des noyaux, apparition de la pseudo-éléidine dans le protoplasma, Maturation monstrueuse (*Grossissement* = 230 *diamètres*). 221

Fig. 17. — Observation I : Biopsie de la superficie de la tumeur trois semaines après le début de la radiothérapie. Kératinisation à la fois disséminée, totale et atypique. (*Grossissement* = 230 *diamètres*) 222

Fig. 18. — Observation I : Fragment de la zone moyenne de la tumeur prélevé lors de l'autopsie, en une région presque complètement guérie macroscopiquement. Mort par pneumonie deux mois après le début du traitement. Les fibroblastes et les

Pages

polynucléaires envahissent les blocs kératinisés. **Dislocation et phagocytose** (*Grossissement* = 230 *diamètres*) 223

Fig. 19. — Observation I : Fragment de la superficie de la tumeur prélevé lors de l'autopsie en une région complètement guérie macroscopiquement. Mort par pneumonie deux mois après le début du traitement. Les fibroblastes prolifèrent, ils édifient un tissu cicatriciel enfermant encore dans ses mailles quelques éléments néoplasiques frappés de léthargie par les rayons X, mais non détruits. **Organisation de la cicatrice conjonctive** (*Grossissement* = 230 *diamètres*) 224

IV° Action destructive des rayons X sur les épitheliomas mammaires : Figures 20 à 25.

Fig. 20. — Observation XX : Métastase cutanée d'un épithélioma du sein. Nodule non traité de la région pubienne. La figure ne représente que la partie la plus superficielle du nodule (petite noix) (*Grossissement* = 43 *diamètres*) 234

Fig. 21. — Observation XX. Métastase cutanée d'un épithélioma du sein. Nodule de la peau du crane traité par les rayons X pendant neuf mois et paraissant complètement guéri. — La figure représente la totalité du tégument de l'épiderme à l'épicrâne. C'est tout ce qui reste d'un nodule qui avant le traitement était beaucoup plus volumineux (mandarine) que celui de la figure 20 (*Grossissement* = 43 *diamètres*). 235

Fig 22. — Observation XX. Superficie de la coupe représentée figure 21. — Radiodermite chronique atrophique. Derme contenant quelques rares cellules néoplasiques isolées, frappées de léthargie, mais non détruites par les rayons (*Grossissement* = 520 *diamètres*). 238

Fig. 23. — Observation XX. Zone moyenne de la coupe représentée figure 21. — Derme contenant de petites travées de cellules épithéliomateuses à noyau compact, à protoplasma peu abondant et très chronophile (*Grossissement* = 520 *diamètres*). 239

Pages

Fig. 24. — Observation XX. Zone profonde de la coupe représentée figure 21. — Hypoderme contenant des travées épithéliomateuses vivaces et proliférantes, et même quelques formations acineuses (*Grossissement* = 520 *diamètres*) 241

Fig. 25. — Observation XX. Éléments néoplasiques choisis dans les diverses zones de la figure 21. — Détails cytologiques des divers types cellulaires, depuis la cellule cancéreuse en pleine activité, jusqu'aux formes de repos cellulaire les plus involuées (*Grossissement* = 1.400 *diamètres*) 242

V. — **Action destructive des rayons X sur les sarcomes : Figures 26 et 27.**

Fig. 26. — A^{172} Souris 7. Sarcome polymorphe de la souris développé aux dépens du stroma d'une tumeur épithéliale mammaire, au cours des greffes en série (sarcome Sieben d'Ehrlich). — 172e passage, 8e transplantation sur souris françaises. **Tumeur non irradiée** prélevée dix jours après la greffe. Le tissu néoplasique a déjà envahi toute l'épaisseur de la paroi abdominale. (*Grossissement* = 440 *diamètres*) 268

Fig. 27. — A^{172} Souris 15. Sarcome de la souris même origine, même génération que celui de la figure 26. — Tumeur prélevée seize jours après la greffe. **Six jours après 30 *H.* non filtrés en une seule séance.** Augmentation de volume des éléments néoplasiques. Apparition de formes monstrueuses (*Grossissement* = 440 *diamètres*) 269

VI. — **Action hyperplasique des rayons X sur la peau normale : Figures 28 à 37.**

Fig. 28. — Observation XXVIII. Cancroïde du doigt développé sur une radiodermite ulcéreuse chronique chez un radiologue. — Peau de la région dorsale de la seconde phalange, transition entre la zone de radiodermite hyperplasique papillomateuse, et la zone néoplasique (*Grossissement* = 46 *diamètres*) 290

Pages

Fig. 29. — Observation V. Branchiome malin du cou. Quatrième biopsie superficielle, un mois après le début du traitement. Radiodermite hypoplasique. — La biopsie a été pratiquée en un point où la tumeur s'est entièrement affaissée. Il n'existe plus aucune cellule néoplasique dans le champ de la préparation (*Grossissement* = 46 *diamètres*) 293

Fig. 30. — Observation V. Branchiome malin du cou. Pièce d'autopsie prélevée six mois après le début du traitement a la périphérie de la zone irradiée. Radiodermite hyperplasique. — Le fragment examiné provient d'un point où les éléments néoplasiques ont entièrement disparu sous l'action des rayons X (*Grossissement* = 46 *diamètres*). 294

Fig. 31. — Observation V. Branchiome malin du cou. Pièce d'autopsie prélevée six mois après le début du traitement au centre de la zone irradiée. Radiodermite atrophique. — Le fragment examiné provient d'un point où les éléments néoplasiques ont entièrement disparu sous l'action des rayons X (*Grossissement* = 46 *diamètres*). 295

Fig. 32. — Tumeur XVIII. Rat blanc. Tumeur maligne développée sur une radiodermite ulcéreuse chronique expérimentale (vue postérieure). — L'animal parfaitement sain au début de l'expérience, a reçu sur la racine de la queue et la fesse gauche 220 *H* en 9 séances espacées pendant cinq mois, avec trois alternatives d'ulcération et de cicatrisation au centre de la région irradiée. Au début d'une quatrième cicatrisation se développe sur la radiodermite une tumeur opérée un mois plus tard ; récidive quinze jours après l'intervention et amène la mort au bout d'un mois (2/3 *grandeur naturelle*). 298

Fig. 33. — Tumeur XVIII. Rat blanc. Tumeur maligne développée sur une radiodermite ulcéreuse chronique expérimentale (vue antérieure). — Même animal que celui représenté figure 32 (2/3 *grandeur naturelle*) 299

Fig. 34. — Tumeur XVIII. Tumeur maligne développée sur une radiodermite expérimentale chez le rat blanc. Pièce opératoire. — Sarcome à cellules polymorphes monstrueuses, avec nombreux plasmodes et hyaloplasme œdémateux (*Grossissement* = 440 *diamètres*). 302

Pages

Fig. 35. — Reprodudtion de la figure 27. Sarcome polymorphe de la souris, Tumeur *A* six jours après 30 *H* non filtrés en une seule séance. — La figure permet de comparer les monstruosités cellulaires et les plasmodes produits par l'irradiation d'un sarcome avec les monstruosités cellulaires et les plasmodes qui caractérisent une tumeur conjonctive maligne apparue spontanément sur une radiodermite ulcéreuse. (*Grossissement = 440 diamètres*). 303

Fig. 36. — Tumeur XVIII. Tumeur maligne développée sur une radiodermite expérimentale chez le rat blanc. Pièce d'autopsie rare rappelant la structure de la pièce opératoire. — Sarcome à cellules polymorphes avec prédominance de cellules fusiformes (*Grossissement = 440 diamètres*) 304

Fig. 37. — Tumeur XVIII. Tumeur maligne développée sur une radiodermite expérimentale chez le rat blanc. Pièce d'autopsie. Structure que présente la tumeur dans la plus grande partie de sa masse. — Sarcome fuso-cellulaire pur (*Grossissement = 440 diamètres*). 305

TABLE ANALYTIQUE

Pages

Avant-propos III

Chapitre Premier. — Matériel expérimental 1

Tumeurs spontanées.

Cancroïde du barbillon 3

Épithélioma mammaire de la chatte 4

Tumeurs mixtes de la mamelle chez la chienne 5

Adénome mammaire de la souris 10

Épithéliomas mammaires de la souris : Kystique 11

— acineux 12

— acineux et hémorragique 13

— métatypique, avec nécrose légère ; récidive en période de lactation 14

— métatypique, hémorragique ; récidive en période de lactation ; métastases pulmonaires. 15

— métatypique, prolifération pendant la période de lactation 17

— métatypique ; trois tumeurs spontanées simultanées. 18

— atypique ; deux tumeurs spontanées simultanées . . 20

— acineux et kystique à cellules claires 21

Adénome sébacé développé sur une greffe épidermique fortuite 23

Épithélioma mammaire kystique apparu spontanément chez une souris immunisée par une greffe négative antérieure 25

Épithélioma mammaire typique avec grandes hémorra-

Pages

gies, apparu spontanément chez une souris immunisée par une greffe antérieure 25

Tumeurs greffées en série.

Tumeur **F**, Épithélioma mammaire métatypique; histoire clinique 26
Structure 32
Tumeur **E**, Chondrome dérivé d'un tératome abdominal : histoire clinique 33
Structure 41
Tumeur **A**, Sarcome polymorphe dérivé du stroma d'un épithélioma mammaire atypique (Sarcome Sieben d'Ehrlich) ; histoire de la tumeur **A** pendant sa culture à Francfort 44
Histoire clinique de la tumeur **A** sur souris françaises . 46
Structure de la tumeur **A** 51

Chapitre II. — VARIATIONS MORPHOLOGIQUES D'UN ÉPITHÉLIOMA MAMMAIRE KYSTIQUE DE LA SOURIS (TUMEUR **M**) AU COURS DE TRANSPLANTATION EN SÉRIE : TRANSFORMATIONS SUCCESSIVES EN ÉPITHÉLIOMA ATYPIQUE, TUMEUR MIXTE, SARCOME FUSO-CELLULAIRE 53

Cas analogues antérieurement publiés 53
Histoire clinique des six premières générations de la tumeur **M** 54
Étude histologique des pièces provenant des 6 premières générations de la tumeur **M** (période de variation morphologique) 61
Résumé de l'histoire anatomo-clinique des 31 dernières générations de la tumeur **M** 74
Discussion des particularités relevées au cours de l'étude de la tumeur **M** 82

Chapitre III. — FRÉQUENCE DES MÉTASTASES VISCÉRALES CHEZ LES SOURIS CANCÉREUSES APRÈS ABLATION CHIRURGICALE DE LEUR TUMEUR 97

Technique 101
Guérisons définitives (six animaux) 102
Récidives; morts tardives dues aux progrès des nouvelles

Pages

tumeurs; pas de métastases macroscopiques à l'autopsie (neuf animaux) 105

Récidives; Morts tardives dues aux progrès des nouvelles tumeurs; métastases visibles à l'œil nu à l'autopsie (neuf animaux). 110

Résumé des résultats obtenus 121

Interprétation. 122

Chapitre IV. — Lésions hématiques et viscérales dans les tumeurs expérimentales propagées par la greffe 127

Sang et organes hématopoïétiques 128

Lésions viscérales 133

Amylose 135

Chapitre V. — Étude de quelques phénomènes d'immunité . . . 137

Immunité spontanée zoologique. 138

Immunité spontanée individuelle 143

Immunité acquise pendant l'état de grossesse et de lactation. 148

Immunité des animaux vaccinés par une greffe antérieure négative 155

Chapitre VI. — Action destructive des rayons X sur les épithéliomas malpighiens. 161

Observations où l'on a pu employer à la fois la méthode des biopsies successives, et celle des coupes sériées 162

Observations où l'on n'a pu employer que la méthode des biopsies successives. 190

Observations où l'on n'a pu employer que la méthode des coupes sériées. 209

Résumé des résultats obtenus. 218

Chapitre VII. — Action destructive des rayons X sur les épithéliomas mammaires 226

Étude comparative de masses néoplasiques traitées et non traitées dans une même tumeur humaine 228

Étude de pièces provenant de quatre cas d'épithéliomas du sein chez la femme, à divers stades du traitement . . . 244

Étude de pièces irradiées provenant d'épithéliomas du sein chez les souris. 251

Chapitre VIII. — Action destructive des rayons X sur les sarcomes 259

Pages

Observation humaine montrant les effets d'une irradiation récente 260
Observation humaine montrant les effets éloignés de la radiothérapie 262
Action des rayons X sur la tumeur **A**. 265
Résumé des résultats obtenus 274
Chapitre IX. — Action des rayons X sur les divers facteurs de la greffe : greffon et terrain 277
Technique 277
Résumé des résultats obtenus. 279
Chapitre X. — Action destructive et action hyperplasique des rayons X sur les tissus normaux et pathologiques : coup de fouet donné aux tumeurs insuffisamment irradiées ; tumeurs malignes développées sur les ulcères de Rœntgen. 281
Action destructive des rayons X sur le testicule. 281
— Sur les invertébrés et les plantes 284
Action hyperplasique des rayons X sur les invertébrés et les plantes 285
Coup de fouet donné aux tumeurs insuffisamment irradiées : Observation d'un épithélioma du corps thyroïde dont la prolifération a été activée par la radiothérapie. 286
Cancroïde du doigt développé sur une radiodermite ulcéreuse chronique chez un radiologue. 288
Radiodermite chronique hyperplasique 291
Tumeur maligne développée sur une radiodermite ulcéreuse chronique expérimentale, chez le rat blanc. . . . 297
Interprétation. 307
Tentative d'emploi de l'action hyperplasique des rayons X en thérapeutique humaine : ulcère de jambe datant de quarante ans, guéri par la radiothérapie (en note). . . 313
Table des Tumeurs (animaux). 317
Table des Observations (cas humains). 321
Table des Figures. 326

2729. — Tours, imprimerie E. Arrault et Cie.

116

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE